

Echokardiographie bei Low gradient Aortenstenose

—

**Wertigkeit neuer Auswertverfahren in der präoperativen
Diagnostik und als Prädiktor nach chirurgischem
Klappenersatz**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von **Martina Dick**

geboren am **29.06.1986** in **Gera**

Gutachter

- 1. PD Dr. med. Tudor-Constantin Pörner, Klinik für Innere Medizin I,
Kardiologie, Universitätsklinikum Jena**
- 2. PD Dr. med. Markus Richter, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie,
Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Jens Kaden, Universitätsmedizin Mannheim**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04. September 2012

Abkürzungsverzeichnis

2-Chamber	Zwei-Kammer-Blick
4-Chamber	Vier-Kammer-Blick
A Dur	A-Wellen-Dauer
A Vel	maximale Geschwindigkeit der A-Welle
AKE	Aortenklappenersatz
ant	anterior
antsept	anteroseptal
AÖF / AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
AV	Aortenklappe
AVC	Zeitpunkt für den Aortenklappenschluss
A-Welle / Peak A	späte diastolische Füllung und Geschwindigkeit durch die Vorhofkontraktion
bas	basal
B-Mode	Brightness-Mode
CW	continuous wave
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DecT	Dezelerationszeit
diast	diastolisch
E Vel	maximale Geschwindigkeit der E-Welle
E/A Ratio	E/A-Verhältnis
EF	Ejektionsfraktion
EF (Teich)	Ejektionsfraktion nach Teichmann
EKG	Elektrokardiogramm
E-Welle / Peak E	frühe diastolische Füllung und Geschwindigkeit durch Bewegung der Basis
G	Gamma
GDE	Gewebedopplerechokardiographie
inf	inferior
IVSd	interventrikuläres Septum (diastolisch)
IVSs	interventrikuläres Septum (systolisch)

KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
lat	lateral
LGAS	Low gradient Aortenklappenstenose
Long axis	Drei-Kammer-Blick
Loop	aufgezeichnete Herzzyklen-Folge als Kurzfilm
LV	linker Ventrikel
LVIDd	linksventrikulärer Diameter enddiastolisch
LVIDs	linksventrikulärer Diameter endsystolisch
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT Diam	Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes
LVPWd	linksventrikuläre posteriore Wand (diastolisch)
LVPWs	linksventrikuläre posteriore Wand (systolisch)
m	männlich
maxPG	maximaler Druckgradient über einer Klappe
mid	mitte / mittleres
M-Mode	Motion Mode
mPG / mean PG	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
MV	Mitralklappe
OP	Operation
Peak P	maximaler positiver Ausschlag in der Kurve
Peak S	maximaler Kurvenausschlag in der Systole
post	posterior
PRF	Pulse (eines Ultraschallgerätes) pro Sekunde / Puls-Wiederholungsfrequenz
PW	pulsed waved
ROI	region of interest
RV	rechter Ventrikel
SAX	parasternal kurze Achse
sept	septal
SR	Strain Rate
SRA	Strain Rate peak A

SRE	Strain Rate peak E
SRS	Strain Rate peak systolisch
syst	systolisch
TDI	Tissue Doppler Imaging
TV	Trikuspidalklappe
V_{\max}	maximale Geschwindigkeit
V_{mean}	mittlere Geschwindigkeit
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	VI
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung.....	3
2.1. Epidemiologie und Ätiologie	3
2.2. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	3
2.3. Klinik der Aortenklappenstenose	3
2.4. Einteilung, Klassifikation und Therapieoptionen der Aortenklappenstenose.....	4
2.5. 2D Speckle Tracking Echokardiographie.....	9
2.6. Gewebedopplerechokardiographie.....	12
2.7. Ziele und Fragestellung	14
3. Studienaufbau	14
4. Methoden	16
4.1. Stressherzkatheter	16
4.2. (Stress-) Echokardiographie.....	17
4.2.1. Parasternal lange Achse	17
4.2.1.1. M-Mode des LV sowie der Aorta mit LA	17
4.2.1.2. Loop LVOT	18
4.2.2. Parasternal kurze Achse.....	19
4.2.3. Apikale Achse	20
4.2.3.1. Continuous Wave Doppler (CW-Doppler) über MV, AV, TV.....	21
4.2.3.2. Pulsed Wave Doppler (PW-Doppler) über MV und LVOT	22
4.2.3.3. Farbkodierte Doppler-Echokardiographie über MV, AV, TV	24
4.2.3.4. Farb-M-Mode über MV	25
4.2.3.5. TDI-Aufnahmen	26
5. Auswertung der Echokardiographie	27
5.1. 2D Speckle Tracking Echokardiographie.....	28
5.2. Tissue Doppler Imaging.....	29
5.3. Velocity	30

5.4.	Displacement.....	31
5.5.	Strain	32
5.6.	Strain Rate	34
6.	Studienkollektiv	35
7.	Statistische Auswertung	40
8.	Ergebnisse	41
8.1.	Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Strain sowie Strain Rate.....	41
8.2.	Vergleich von 2D Speckle Tracking und Gewebedopplerverfahren.....	44
8.3.	Vergleich der präoperativen regionalen Myokardfunktion zwischen LGAS, AS und Probanden unter Ruhebedingungen	47
8.4.	Vergleich der präoperativen Myokardfunktion in Ruhe und unter Dobutamingabe bei LGAS	55
8.5.	Vergleich der prä- und postoperativen Myokardfunktion	62
8.5.1.	Globale Myokardfunktion	62
8.5.2.	Regionale Myokardfunktion	63
9.	Ergebnisdiskussion.....	66
9.1.	Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Strain sowie Strain Rate.....	66
9.2.	Vergleich von 2D Speckle Tracking und Gewebedopplerverfahren.....	67
9.3.	Vergleich der präoperativen regionalen Myokardfunktion zwischen LGAS, AS und Probanden unter Ruhebedingungen	68
9.4.	Vergleich der präoperativen Myokardfunktion in Ruhe und unter Dobutamingabe bei LGAS	70
9.5.	Vergleich der prä- und postoperativen Myokardfunktion	72
10.	Fehlerdiskussion	73
11.	Schlussfolgerungen	76
12.	Literaturverzeichnis.....	VIII
13.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	XII
14.	Danksagung.....	XIII

1. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist mit einer Prävalenz von 2-4 % bei den über 65-jährigen der häufigste erworbene Herzklappenfehler. (Freeman und Otto 2005)

Lange symptomlos, wird sie oft erst spät erkannt. Doch mit auftreten der Kardinalsymptome Belastungsdyspnoe, pectanginöse Beschwerden oder kardial bedingte Synkope sinkt die Lebenserwartung bei unbehandelten Patienten rasch. (Carabello 2002)

Aktuell erfolgt die Klassifikation der Aortenklappenstenose (AS) gemäß Leitlinien in milde, moderate und schwere Stenose mit Hilfe der echokardiographischen Parameter Schlagvolumen, transvalvulärer Druckgradient und Klappenöffnungsfläche. (Vahanian et al. 2007)

Eine Sonderform der Aortenklappenstenose stellt die sogenannte Low flow, Low gradient Aortenstenose (LGAS) dar. Diese Patienten weisen eine Ejektionsfraktion von $< 40\%$ sowie einen mittleren transvalvulären Druckgradient < 40 mmHg auf. Dabei ist zu beachten, dass sich ohne eine Behandlung aus jeder „normalen“ AS auch eine LGAS entwickeln kann.

Aufgrund der relativ hohen perioperativen Mortalität von bis zu 5 % bei den unter Siebzigjährigen und sogar bis zu 15 % bei den über 70-jährigen wird vor allem bei älteren Patienten zunächst häufig versucht eine Operation zu vermeiden. Entwickelt sich dann allerdings eine LGAS so steigt das Risiko der perioperativen Letalität auf bis zu 33 % an. (Blitz et al. 1998, Brogan et al. 1993)

Daher wird der richtige OP-Zeitpunkt auch heute noch stark diskutiert (Otto 2000, Carabello 2002). Wird zu lange gewartet steigt das perioperative Risiko an, bei einem zu frühen Zeitpunkt wird der Patient eventuell unnötig dem Operationsrisiko ausgesetzt.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob zwei neuere Verfahren, 2D Speckle Tracking (2DS) und Tissue Doppler Imaging (TDI), prognostische Parameter liefern oder mit ihrer Hilfe die Diagnose einer LGAS möglich ist.

Dazu wurde bei insgesamt 10 LGAS Patienten, 11 AS Patienten und 17 Probanden soweit möglich prä- und postoperativ eine Echokardiographie durchgeführt und mit beiden Verfahren ausgewertet.

Es zeigte sich, dass vor allem die longitudinale globale und systolische Strain und die longitudinale systolische Strain Rate zur Diagnostik herangezogen werden sollten. Hier präsentiert sich eine Tendenz zu signifikant unterschiedlichen Werten zwischen den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und den Patienten mit einer LGAS sowie Unterschiede jeweils zwischen den Patienten und den gesunden Probanden.

Prognostische Werte im Hinblick auf Überleben konnte hingegen für Strain und Strain Rate in dieser Studie nicht gefunden werden.

Allerdings zeigte sich eine Tendenz, dass sich sowohl die longitudinale systolische Strain als auch die longitudinale systolische Strain Rate mit Zunahme der Symptomstärke zumindest im Hinblick auf Angina pectoris und Belastungsdyspnoe verschlechtern. Das Ergebnis dieser Studie lässt sogar die Vermutung zu, dass diese Verschlechterung bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome beginnt.

Des Weiteren konnten in dieser Studie Ergebnisse andere Studien (Clavel et al. 2008, Tribouilloy et al. 2009) untermauert werden. So führten ein AKE mit gleichzeitiger Bypassoperation sowie ein EF Anstieg unter Dobutamin auf weniger als 35 % zu einem schlechteren postoperativen Outcome.

Im Vergleich der prä- und postoperativen Strain und Strain Rate zeigte sich im Allgemeinen eine Verbesserung der Werte in beiden Gruppen. Die präoperative Differenz zwischen den Werten der Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und den Patienten mit LGAS konnte postoperativ für die Strain global und die Strain Rate peak systolisch sogar etwas verringert werden.

Grundsätzlich ist allerdings aufgrund der kleinen Studienpopulation und der daraus folgenden geringen Anzahl an Messwerten eine Folgestudie mit mehr Teilnehmern und einem längeren Nachverfolgungszeitraum empfehlenswert.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler und im kardiovaskulären Bereich derzeit die dritthäufigste Erkrankung in Europa. Die Inzidenz wird bei den über 65-jährigen mit bis zu 9 % angegeben. (Daniel et al. 2006) Dabei handelt es sich in den überwiegenden Fällen um eine kalzifizierende Aortenklappenstenose. Somit ergeben sich als Hauptrisikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus (in der Vergangenheit oder aktuell) und eine positive Familienanamnese.

In den Industrieländern folgen dann mit großem Abstand die angeborene und die post rheumatische Formen der Aortenklappenstenose. (Iung et al. 2003)

2.2. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Durch eine Verengung der Aortenklappe entsteht eine neue hämodynamische Situation. Der Ausflusswiderstand des linken Ventrikels ist erhöht. Dies hat einen erhöhten linksventrikulären systolischen Druck zur Folge. Im Laufe der Jahre kann bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose der Druckgradient über der Aortenklappe von normal etwa 3 mmHg auf bis zu 130 mmHg ansteigen. Die Folge aus der vermehrten Druckbelastung ist eine konzentrische Hypertrophie und ein Remodeling vor allem im Sinne zellulärer Degeneration und Fibrosierung. Dadurch bleibt zunächst die systolische Funktion erhalten, doch die diastolische Funktion ist aufgrund der Fibrosierung bereits gestört. Sind die Möglichkeiten einer Adaptation ausgeschöpft, so entsteht schließlich auch eine Reduktion der systolischen Funktion mit Ventrikeldilatation. (Hein et al. 2003, Schmack 2010)

2.3. Klinik der Aortenklappenstenose

Lange kann die Aortenklappenstenose auch bei hohen Stenosegraden symptomlos bleiben.

Wenn Symptome auftreten, dann sind dies häufig pectanginöse Beschwerden, Belastungsdyspnoe sowie Synkopen (etwa 25 % der symptomatischen Patienten) und zum Teil auch ventrikuläre Rhythmusstörungen. Letztere treten in 50-70 % der Fälle auf und sind zur Hälfte auf eine vorhandene KHK zurückzuführen. Angina pectoris Beschwerden durch eine Aortenklappenstenose werden durch die erhöhte Wandspannung und einer daraus resultierenden Myokardhypertrophie mit gesteigertem Sauerstoffbedarf hervorgerufen. Der Belastungsdyspnoe als Zeichen einer Linksherzinsuffizienz liegt im Frühstadium eine diastolische, später auch eine systolische Funktionsstörung zugrunde. (Werdan Karl 2003) - S. 659

Mit Auftreten einer dieser Symptome verschlechtert sich bereits die Prognose für den Patienten.

So reduziert sich die Lebenserwartung bei Auftreten von pectanginösen Beschwerden auf fünf Jahre. Tritt eine kardial bedingte Synkope auf, sinkt die Lebenserwartung auf drei und bei Herzinsuffizienz sogar auf zwei Jahre. Eine der schwersten Komplikationen ist der plötzliche Herztod, welcher wahrscheinlich häufig durch die ventrikulären (häufig ischämiebedingten) Rhythmusstörungen verursacht wird. (Christen Thomas 2006)

Dabei muss die Ausprägung der Symptome nicht mit dem Schwere- bzw. Stenosegrad korrelieren, wie auch ein Beispiel aus der vorliegenden Studie zeigt:

Ein Patient mit einer eher zufälligen Entdeckung einer hochgradigen LGAS (EF 19 %, mPG 34,8 mmHg, AVA 0,6 cm²). Er fühlte sich lediglich nach der Arbeit relativ geschafft und ausgelaugt. Weitere Symptome oder Beschwerden wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Beinödeme, Schwindel oder Synkopen hatte er nicht zu beklagen.

2.4. Einteilung, Klassifikation und Therapieoptionen der Aortenklappenstenose

Im klinischen Alltag erfolgt die Erfassung und Charakterisierung der Aortenklappenstenose anhand folgender echokardiographischer Parameter (Daniel et al. 2006):

- Aortenklappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung $\leq 0,75\text{-}1,0\text{ cm}^2$
- mittlerer Gradient über der Klappe $> 50\text{ mmHg}$

- maximale Aortenklappengeschwindigkeit > 4 m/s (normales Schlagvolumen vorausgesetzt).

Die Kontinuitätsgleichung besagt, dass das Produkt aus Flussgeschwindigkeit v und Querschnitt A (hier des Gefäßes oder eine Herzklappe) immer gleich bleibt (siehe Gleichung 1).

Gleichung 1: $A_1 \times v_1 = A_2 \times v_2$

Demnach muss bei vermindertem Querschnitt, zum Beispiel durch eine verengte Klappe, die Flussgeschwindigkeit zunehmen.

Bei Bestimmung der Aortenklappenfläche A_1 ist dabei wichtig, die Blutflussgeschwindigkeit direkt in der Klappenebene bzw. poststenotisch (v_1) sowie prästenotisch (v_2) im LVOT zu messen. Des Weiteren ist der LVOT-Diameter (A_2) zur Berechnung von entscheidender Bedeutung (siehe auch 4.2.1.2.).

Demnach ergibt sich für die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche folgende Gleichung:

Gleichung 2 (nach (Werdan Karl 2003) S. 112):

$$AÖF \text{ (cm}^2\text{)} = (F_{LVOT} \times GZI_{LVOT}) / GZI_{Aorta}$$

F_{LVOT}	Querschnittsfläche des LV-Ausflusstraktes
GZI_{LVOT}	Geschwindigkeitszeitintegral im LV-Ausflusstrakt
GZI_{Aorta}	maximales Geschwindigkeitszeitintegral in der Aortenklappe

Im Gegenzug lässt sich aus Gleichung 1 ableiten, dass bei einer Flussbeschleunigung auch im Ausflusstrakt die gesteigerte Fließgeschwindigkeit in der Klappe nicht durch eine Stenose hervorgerufen wird.

Die Klassifikation des Schweregrades erfolgt mit Hilfe der Klappenöffnungsfläche, dem mittleren transvalvulären Druckgradienten sowie der maximalen Jet-Geschwindigkeit. Die Einteilung nach den ACC/AHA Guidelines von 2006, welche mit

denen der European Society of Cardiology von 2008 (Baumgartner et al. 2009) übereinstimmen, lässt sich Bild 1 entnehmen. (Bonow et al. 2006)

Indicator	Aortic Stenosis		
	Mild	Moderate	Severe
Jet velocity (m per second)	Less than 3.0	3.0–4.0	Greater than 4.0
Mean gradient (mm Hg)*	Less than 25	25–40	Greater than 40
Valve area (cm ²)	Greater than 1.5	1.0–1.5	Less than 1.0
Valve area index (cm ² per m ²)			Less than 0.6

Bild 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose

Eine Sonderform der Aortenklappenstenose stellt die sogenannte „Low gradient Aortenklappenstenose“ (LGAS) dar. Synonyme sind Low gradient, low ejection fraction aortic stenosis oder Low output, Low gradient aortic stenosis.

Wie der Name bereits vermuten lässt, ist der Druckgradient über die Aortenklappe verringert. Durch eine gleichzeitig reduzierte globale Funktion des linken Ventrikels und des damit verminderten Schlagvolumens resultiert auch hier rechnerisch eine verminderte Aortenklappenöffnungsfläche.

Allerdings ist hierbei eine Unterscheidung der Pathogenese sehr wichtig.

Handelt es sich um eine primäre schwere Stenose mit daraus folgender Funktionseinschränkung des linken Ventrikels oder um eine primäre Myokarderkrankung/-insuffizienz. (Daniel et al. 2006) Beide Ursachen führen letztendlich zu ähnlichen Symptomen (pectanginöse Beschwerden, (Belastungs-)Dyspnoe, Synkopen), welche durch pathologische echokardiographische Parameter objektiviert werden können (Vahanian und Otto 2010):

- verminderte Ejektionsfraktion bzw.
- verminderter Fluss und damit auch
- herabgesetzter mittlerer Druckgradient über die Aortenklappe.

Jedoch kann bei einer primären Myokarderkrankung eine normale oder nur leicht stenosierte Aortenklappe vorliegen. In diesem Fall ist die Herzleistung soweit reduziert, dass nicht genügend Druck und Geschwindigkeit aufgebaut werden kann, um die eigentlich nicht stenosierte Klappe zu öffnen. So kann eine Standard-Echokardiographie den Anschein einer LGAS erwecken.

Mehrere Studien (Grayburn und Eichhorn 2002, Monin et al. 2003, Vahanian und Otto 2010) beweisen, dass mit Hilfe der Dobutamin-Stress-Echokardiographie eine Differenzierung zwischen wahrer, also fixierter Stenose und einer Pseudostenose möglich ist. Unter der Dobutamingabe ist durch eine Wirkung an den beta-Rezeptoren eine positiv ino- und chronotrope Wirkung am Herzen zu beobachten, wodurch es zu einer Steigerung der Kontraktilität und des Herzzeitvolumen kommt.

Unter anderem die Studie von Nishimura (Nishimura et al. 2002) zeigt, dass bei der Differenzierung zwischen beiden Formen sowohl die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) als auch der mittlere Druckgradient Beachtung finden sollten.

Dabei ist bei Patienten mit primärer Myokardinsuffizienz und nur leichter Stenose eine signifikante Erweiterung der AVA, bei gleichbleibenden Druckgradienten und gleichbleibender Geschwindigkeit über die Aortenklappe zu beobachten. LGAS Patienten hingegen zeigen normalerweise echokardiographisch einen Anstieg des mittleren sowie maximalen Druckgradienten ohne Vergrößerung der Klappenfläche. (Monin et al. 2003, Nishimura et al. 2002)

Die Unterscheidung ist von therapeutischer Konsequenz, da Patienten mit einer primären Myokardinsuffizienz von einer medikamentösen Therapie profitieren und nicht wie die meisten Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose von einem chirurgischen Ersatz der Herzklappe. (Vahanian und Otto 2010)

Zurzeit wird individuell zwischen einem offen operativen oder minimalinvasiven transapikalen oder perkutanem Klappenersatz entschieden.

Bislang ist der häufigste Zugang die offene Sternotomie. Die Operation ist sehr aufwendig und vor allem bei älteren Menschen mit erheblichen Risiken und einer relativ hohen perioperativen Mortalität verbunden. Bei Patienten mit einem mPG > 20 mmHg ca. 10 %, bei Patienten mit einem mPG < 20 mmHg etwa 44 %. (Monin et al. 2003)

Allerdings ist es bisher nicht möglich, genau vorherzusagen, welche Patienten von der Operation profitieren und wann der richtige Zeitpunkt ist (Otto 2000), vor allem im Hinblick auf Patienten mit einer LGAS.

So zeigen Studien wie zum Beispiel eine von Hachicha et al. (Hachicha et al. 2007) oder Tribouilloy et al. (Tribouilloy et al. 2009), dass die chirurgische Therapie

gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie eine Verbesserung der 3-5 Jahresüberlebensrate bringt.

Die aktuellen europäischen Richtlinien zum Management von Herzklappenerkrankungen (Vahanian et al. 2007) besagen allerdings, dass diese signifikante Verbesserung der Überlebensrate nur für Patienten, welche unter Dobutamingabe eine kontraktile Reserve aufweisen, belegt sei. (Tribouilloy und Levy 2008) Als kontraktile Reserve wird ein Anstieg des Schlagvolumens unter Dobutamingabe von mindestens 20 % bezeichnet.

Tribouilloy et al. und Monin et al. konnten jedoch in einer Studie von 2009 zeigen, dass auch Patienten ohne kontraktile Reserve in der Stressechokardiographie ein signifikant besseres Überleben nach einem Aortenklappenersatz als mit konservativer Therapie haben. (Tribouilloy et al. 2009, Monin et al. 2003) Bei solchen Patienten, zu welchen häufig auch LGAS-Patienten gehören, müssen lediglich alle Risikofaktoren (gleichzeitige Bypassoperation, mittlerer transaortaler Druck unter 20 mmHg, hohes Alter, schwere KHK) einbezogen werden und eine Einzelfallentscheidung erfolgen.

Denn auf der anderen Seite besagen Studien, dass Patienten mit einer LGAS eine erhebliche Verbesserung der LV-Funktion sowie des klinischen Status aufweisen, wenn sie die perioperative Phase überleben. (Quere et al. 2006)

Bislang konnten folgende sowohl positive als auch negative Prädiktoren für das Überleben nach Aortenklappersatz (AKE) ermittelt werden (Monin, Quere et al. 2003):

1. negative Prädiktoren
 - a. fehlende kontraktile Reserve
 - b. mittlerer transaortaler Druck < 20 mmHg
 - c. stattgehabter Myokardinfarkt
2. positive Prädiktoren
 - a. Vorhandensein einer kontraktilen Reserve
 - b. Klappenersatz

Besondere Beachtung verdienen Patienten mit einem mittleren transaortalen Druck zwischen 30 und 40 mmHg.

In der angeführten Studie von Jean-Luc Monin et.al. wurde gezeigt, dass bei diesen Patienten die kontraktile Reserve von entscheidender Bedeutung sei. So lag die perioperative Mortalität in dieser Subgruppe bei Patienten mit Reserve bei 0 %, bei Patienten ohne Reserve bei 28 %.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich bei einer Herzkatheteruntersuchung unter Dobutamingabe finden. Nishimura et al. zeigte eine perioperative Mortalitätsrate von 7 % bei Patienten mit kontraktile Reserve und 33 % wenn keine Reserve vorhanden war. (Nishimura et al. 2002)

Dementsprechend ist eine Voraussage des Operationserfolges anhand nur dieser zwei Parameter (kontraktile Reserve und mittlerer transaortaler Druckgradient) auch unter Beachtung weiterer Risikofaktoren sowohl für LGAS Patienten als auch für Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose sehr schwierig.

2.5. 2D Speckle Tracking Echokardiographie

Das Speckle Tracking beruht auf einer Messzelle, welche als eine Art Netz über das B-Bild des Myokards gelegt wird und sich dann möglichst synchron mit diesem bewegen sollte, ohne die Myokardgrenzen zu überschreiten. Somit können Wandbewegungen und damit die regionale Ventrikelfunktion in Echtzeit erfasst werden.

Die sogenannte ROI besteht aus vielen kleinen virtuellen Kästchen (Kernels). Jedes deckt einen bestimmten Bereich des zugrunde liegenden Ultraschallgraubildes ab und ist mit seinem spezifischen Speckle pattern, also dem „Graufleckmuster“ einzigartig. Legt man zugrunde, dass das Muster über die Zeit von Bild zu Bild (innerhalb eines loops) stabil bleibt, so kann eine Bewegung des Graubildes, also des Myokards, aufgrund dieses spezifischen Musters verfolgt werden (siehe Bild 2 und 3). Es erfolgt ein Tracking. (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 1)

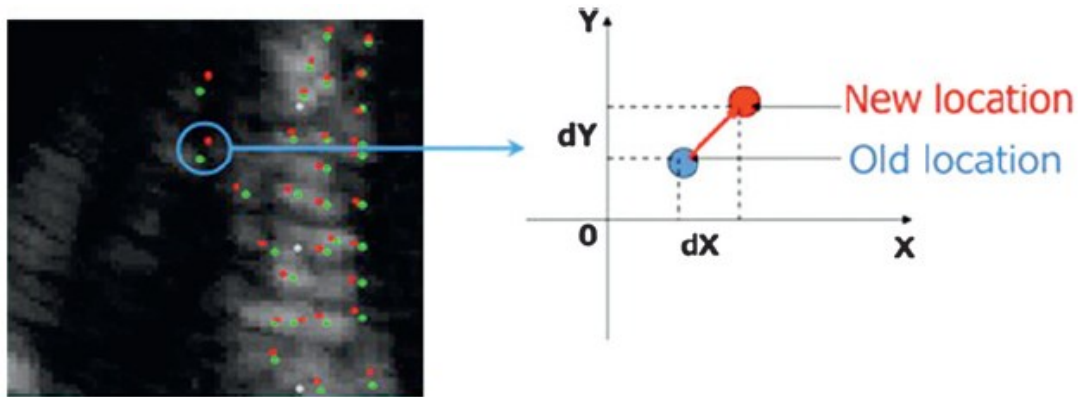


Bild 2: Speckle Pattern, der grüne (links) bzw. blaue (rechts) Punkt zeigt die Ausgangsposition, der rote Punkt die Position des Speckles im nächsten Phasenbild
Quelle: (Blessberger und Binder 2010)

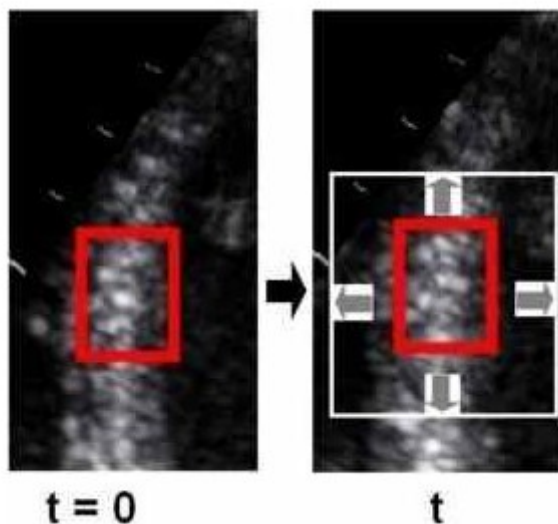


Bild 3: Speckle Tracking Such-Algorithmus; Der Kernel wird im Bild mit $t = 0$ definiert (rote Markierung linkes Bild). Im nächsten Bild zum Zeitpunkt t wird im Suchalgorithmus ein Suchareal definiert (weiße Markierung im rechten Bild), in welchem in allen Richtungen nach dem Kernel gesucht wird. Quelle: (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 1)

Diese Musterwiedererkennung erfolgt nach dem Prinzip der kleinsten Summe der Unterschiede (smallest sum of absolute differences, SAD). (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 1)

Aus dem Durchschnitt der Bewegungen aller Speckles eines Segmentes ergeben sich verschiedene Kurven: Velocity, Displacement, Strain und Strain Rate.

Die Velocity-Kurve gibt die Geschwindigkeit des Segmentes über den Herzzyklus in cm/s wieder und wird zumindest im 2DS nur in der longitudinalen Funktion gemessen. Die entsprechende Verschiebung bzw. Ortsänderung in Millimeter wird mit Hilfe der Displacementkurve dargestellt. Es wird lediglich in longitudinaler und radialer Richtung bestimmt. Beides sind Parameter für die Bewegung.

Strain und Strain Rate stellen hingegen eine Deformierung der Segmente und damit des Myokards dar. Dabei geben die Strainwerte die Veränderung in Prozent im Vergleich zum Ausgangszustand wider (Vergleich Gleichung 3) und die Strain Rate die Deformierung in Bezug zur Zeit (Einheit 1/s; Vergleich Gleichung 4). (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 2)

Gleichung 3:
$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

Dabei ist ε die Strain, L_0 stellt die Ursprungslänge dar und L diejenige Länge, welche zum Messzeitpunkt aktuell ist.

Gleichung 4:
$$\dot{\varepsilon} = \Delta \varepsilon / \Delta t$$

Hier stellt $\dot{\varepsilon}$ die Strain Rate dar, welche sich aus dem Quotienten der Strainänderung und dem Zeitintervall ergibt.

Je nach Schnittebene kann die myokardiale Wandbewegung in der longitudinalen Funktion (tangential zum Epikard), in der radialen (senkrecht zum Epikard) und in der circumferentiellen Funktion (senkrecht zur radialen und longitudinalen Achse) ausgewertet werden. (siehe Bild 4). Demnach werden mit der longitudinalen Funktion Bewegungen von der Basis zum Apex bestimmt. Mit der radialen Strain können in Aufnahmen der kurzen Achse Wanddickenzu- bzw. abnahmen gemessen werden und die circumferentielle Strain gibt die Radiusänderung in der parasternal kurzen Achse wider. (Blessberger und Binder 2010)

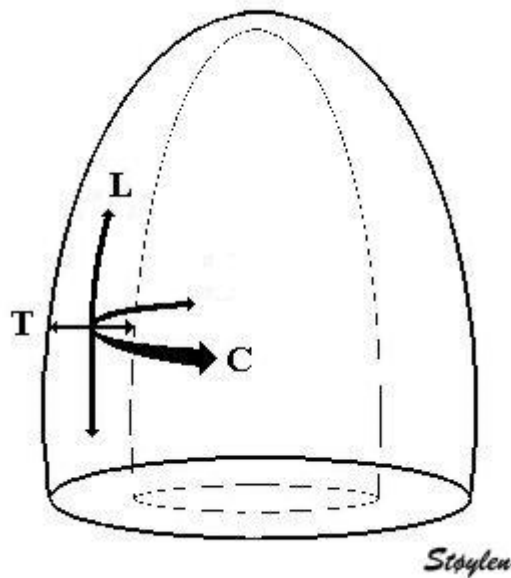


Bild 4: Achsen der Wandbewegung. L-Longitudinal, C-Circumferentiell, T-Transmural bzw. radial
Quelle: (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 3)

2.6. Gewebedopplerechokardiographie

Das auch als Tissue Doppler Imaging, kurz TDI, bezeichnete Auswertverfahren beruht auf den gleichen Grundlagen wie die Doppler-Echokardiographie – Darstellung einer Frequenzänderung von ausgesendeten Ultraschallwellen durch sich bewegende Teilchen. (Nikitin und Witte 2004)

Da die Wandbewegungsgeschwindigkeiten sehr viel niedriger sind (5 - 15 cm/s) als die des Blutes (100 - 150 cm/s) und die Amplitude viel höher, kann mit Hilfe eines Filters die Bewegungsgeschwindigkeit des Gewebes dargestellt werden. Dieser Filter unterdrückt also die Signale der Blutsäule / Erythrozyten (niedrige Amplitude und hohe Frequenz) und verstärkt Signale des Gewebes (hohe Amplitude, niedrige Frequenz) wie z. B. von Herzwänden, Klappensegeln oder Papillarmuskeln. (Weidemann et al. 2001, Miyatake et al. 1995)

Eine visuelle Darstellung der Geschwindigkeiten und Amplituden ist in Bild 5 zu finden.

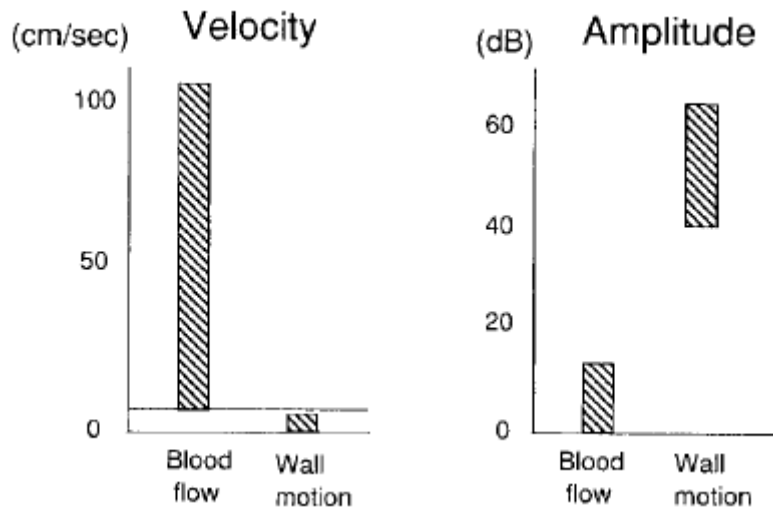


Bild 5: Schematische Darstellung der Dopplersignaleigenschaften der Wandbewegung (wall motion) sowie des Blutflusses (blood flow), Velocity = Geschwindigkeit, Quelle: (Miyatake et al. 1995)

Es werden zwei Messmethoden unterschieden:

1. gepulste Form des TDI

Diese Methode wird zur Messung von Geschwindigkeiten des Mitralkrings genutzt.

2. Farb-TDI

Dieses Verfahren entspricht dem konventionellen Farb-Doppler und dient zur Analyse der Herzwände. Durch unterschiedliche Farbverläufe können Richtungen ausgemacht werden. Bewegungen auf den Schallkopf zu werden mit der Farbskala rot bis gelb dargestellt, Bewegungen vom Schallkopf weg mit blau bis grün.

Zur Vergleichbarkeit und Normierung werden die Herzwände wie in Abbildung 17 (Seite 27) gezeigt in je drei Segmente unterteilt. Zusätzlich gibt es noch ein Segment in der Papillarmuskelebene der parasternal kurzen Achse (siehe Bild 17, Segment 4) und ein Segment in der parasternal langen Achse.

Die entstehenden Kurven ähneln denen der 2D Speckle Tracking Echokardiographie. Wie bereits unter Punkt 2.5. beschrieben, können so Strain, Strain Rate, Velocity und Displacement bestimmt werden.

Eine genauere Beschreibung dieser Kurven erfolgt unter dem Punkt 5.3. bis 5.6. ab Seite 30.

2.7. Ziele und Fragestellung

Im Rahmen der durchgeführten prospektiven, kontrollierten Studie wurden vom Projektteam in Anlehnung an das vorbeschriebene Problem, folgende Fragen aufgestellt:

1. Kann die Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion mittels Gewebedoppler- und 2D Speckle Tracking Echokardiographie zur Diagnostik einer LGAS beitragen?
2. Eignen sich die Parameter dieser neuen echokardiographischen Methoden als prognostische Marker?
3. Sind 2D Speckle Tracking und die Gewebedopplerechokardiographie gleichwertige Messverfahren?

3. Studienaufbau

Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit LGAS (AÖF < 1 cm², mPG < 40 mmHG, EF < 40 %),
2. Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (AÖF < 1 cm², mPG > 50 mmHg, EF > 50 %) und
3. herzgesunde Vergleichsprobanden.

Neben diesen Einschlusskriterien wurden vor Beginn der Studie Ausschlusskriterien definiert, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

absolute Ausschlusskriterien	relative Ausschlusskriterien
bereits stattgefundene Herzklappenoperation	früherer Herzinfarkt
erhebliche Wandbewegungsstörung unterschiedlicher Ursache	signifikante KHK (Stenose > 70%)
Trikuspidalinsuffizienz und / oder Mitralsuffizienz > 2°	Vorhofflimmern
Lungenembolie in der Vorgeschichte	
Verdacht auf DCM oder andere Erkrankungen, welche das Myokard beeinträchtigen	

Tabelle 1: Absolute und relative Ausschlusskriterien

Die relativen Ausschlusskriterien konnten vor allem nicht bei den Patienten mit LGAS eingehalten werden. Trat das Vorhofflimmern im Verlauf der Studiendauer auf, blieb der Patient weiterhin eingeschlossen. KHK mit Stenosen bis 30 % ohne pectanginöse Beschwerden führten nicht zum Ausschluss. Patienten mit Stenosen über 50 % wurden lediglich in der Gruppe der LGAS Patienten toleriert. Patienten mit bekanntem und behandeltem Herzinfarkt wurden ausgeschlossen.

Bis auf die gesunden Vergleichsprobanden, welche lediglich einmalig eine echokardiographische Untersuchung erhielten, wurden die Patienten sowohl prä- als auch postoperativ untersucht. Der Zeitpunkt postoperativ lag dabei mindestens drei Monate nach dem eigentlichen operativen Herzklappenersatz.

Zu beiden Terminen erfolgte eine standardisierte echokardiographische Untersuchung.

Wie laut Leitlinie zu „Klappenvitien im Erwachsenenalter“ empfohlen (Daniel et al. 2006) bekamen sowohl Patienten der Gruppe eins als auch zwei präoperativ eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiografie.

Zur besseren Evaluation und Differenzierung von echter LGAS und Pseudostenose wurden bei Patienten mit Verdacht auf LGAS neben der Echokardiographie auch die Herzkatheteruntersuchung in Ruhe und unter medikamentöser Stimulation mit

Dobutamin als sogenannte Stress-Echokardiographie bzw. Stress-Herzkatheter durchgeführt. Die Konsequenzen wurden bereits auf Seite 6 / 7 erläutert.

Die Auswertung der echokardiographischen Aufnahmen erfolgte offline mit der Software EchoPAC™.

4. Methoden

4.1. Stressherzkatheter

Zur positiv inotropen und chronotropen Stimulation des Herzens wurde Dobutamin in einem Stufenschema mit Beginn bei 5 ml/h/kg KG, alle drei Minuten Erhöhung um 5 ml/h/kg KG bis zu einer Maximaldosis von 20 G gegeben.

Als Ausbelastungskriterium diente lediglich die Herzfrequenz (90 % der maximalen Herzfrequenz bzw. als Näherungswert 200 minus Lebensalter). Bei Erreichen dieser Frequenz wurde die Dobutamingabe auf dem derzeitigen Niveau belassen oder bei hinzutreten von nachfolgend aufgelisteten Abbruchkriterien sofort gestoppt.

Abbruchkriterien:

- pectanginöse Beschwerden beim Patienten
- Arrhythmien (komplexe Extrasystolen, AV-Block II°, AV-Block III°)
- mehr als fünf supraventrikuläre Extrasystolen pro Minute
- Blutdruckabfall systolisch > 10 mmHg gegenüber Ausgangswert
- Koordinationsstörung, Verwirrung, Schwindel
- Hypertensive Blutdruckwerte (> 250 mmHg syst. und/oder 115 mmHg diast.)
- Zeichen einer Durchblutungsstörung: Cyanose, Blässe

Die Auswertung der Herzkatheteruntersuchung erfolgte standardisiert direkt vom Untersucher.

4.2. (Stress-) Echokardiographie

Zunächst wurden unter Ruhebedingungen, der Patient in Linksseitenlage, unter anderem folgende Bilder aufgenommen. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden mit der Maschine Vivid 7 Dimension von GE Medical Systems durchgeführt.

4.2.1. Parasternal lange Achse

4.2.1.1. M-Mode des LV sowie der Aorta mit LA

Mit Hilfe des M-Mode können Bewegungen und Bewegungsabläufe einer Struktur eindimensional dargestellt werden, indem ein einzelner Schallstrahl über die Zeit aufgezeichnet wird.

So kann beim M-Mode über den linken Ventrikel die systolische Myokardverbreiterung anteroseptal sowie posterior und die diastolische Wanddicke dargestellt werden. Beides ist im Bild 6 zu erkennen.

Wird der Ultraschallstrahl senkrecht durch Aortenwurzel und linkes Atrium gelegt, so können Analog zu Bild 6 der maximale Aortendurchmesser in der Systole und der maximale Durchmesser des linken Atriums in der Diastole bestimmt werden.

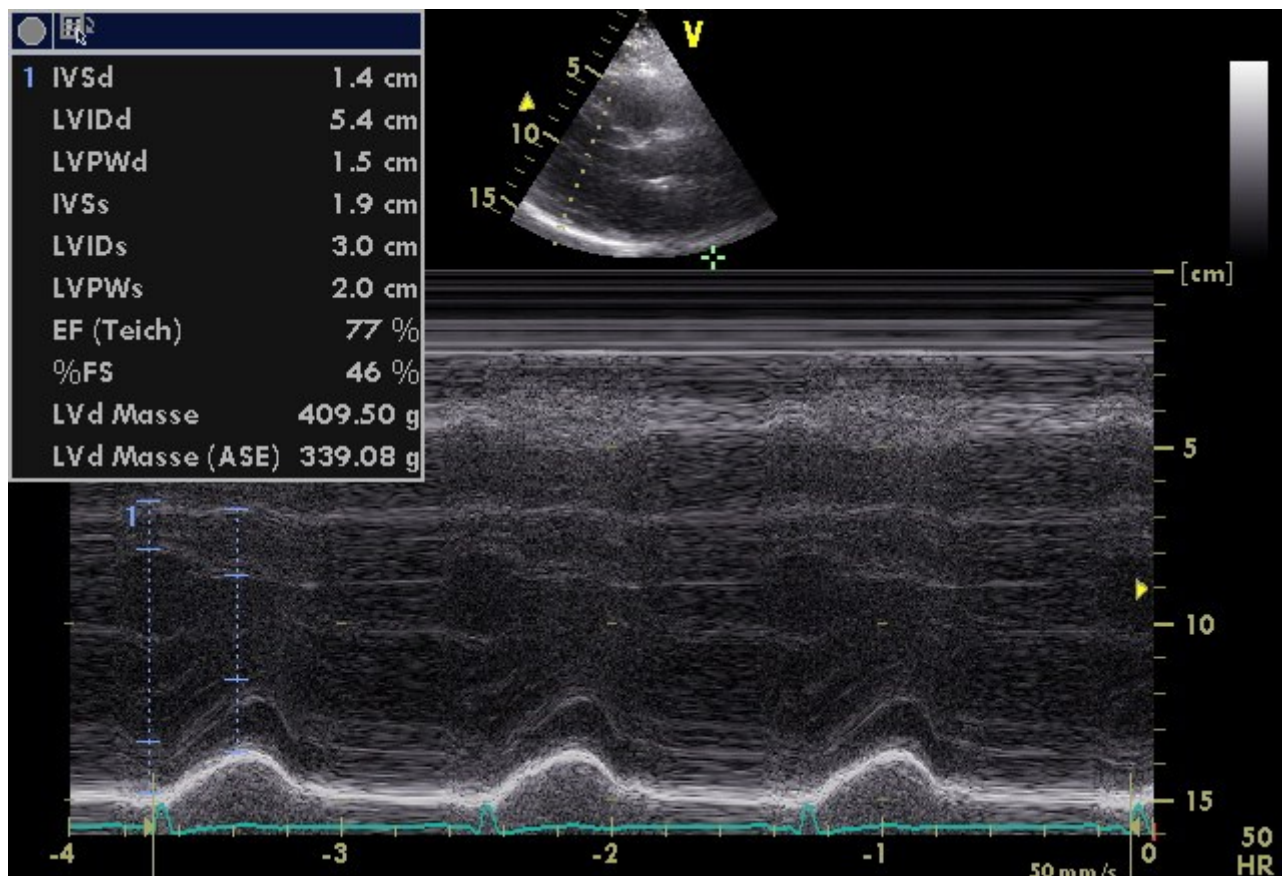


Bild 6: M-Mode des linken Ventrikels

4.2.1.2. Loop LVOT

Dieses Bild ist eines der wichtigsten zur Beurteilung der Aortenklappenstenose.

Es wird der maximale Öffnungsdurchmesser des LVOT gemessen. Der Zeitpunkt wird mit optischer Abschätzung unter Zuhilfenahme des EKG (roter Strich, Beginn der T-Welle) festgelegt.

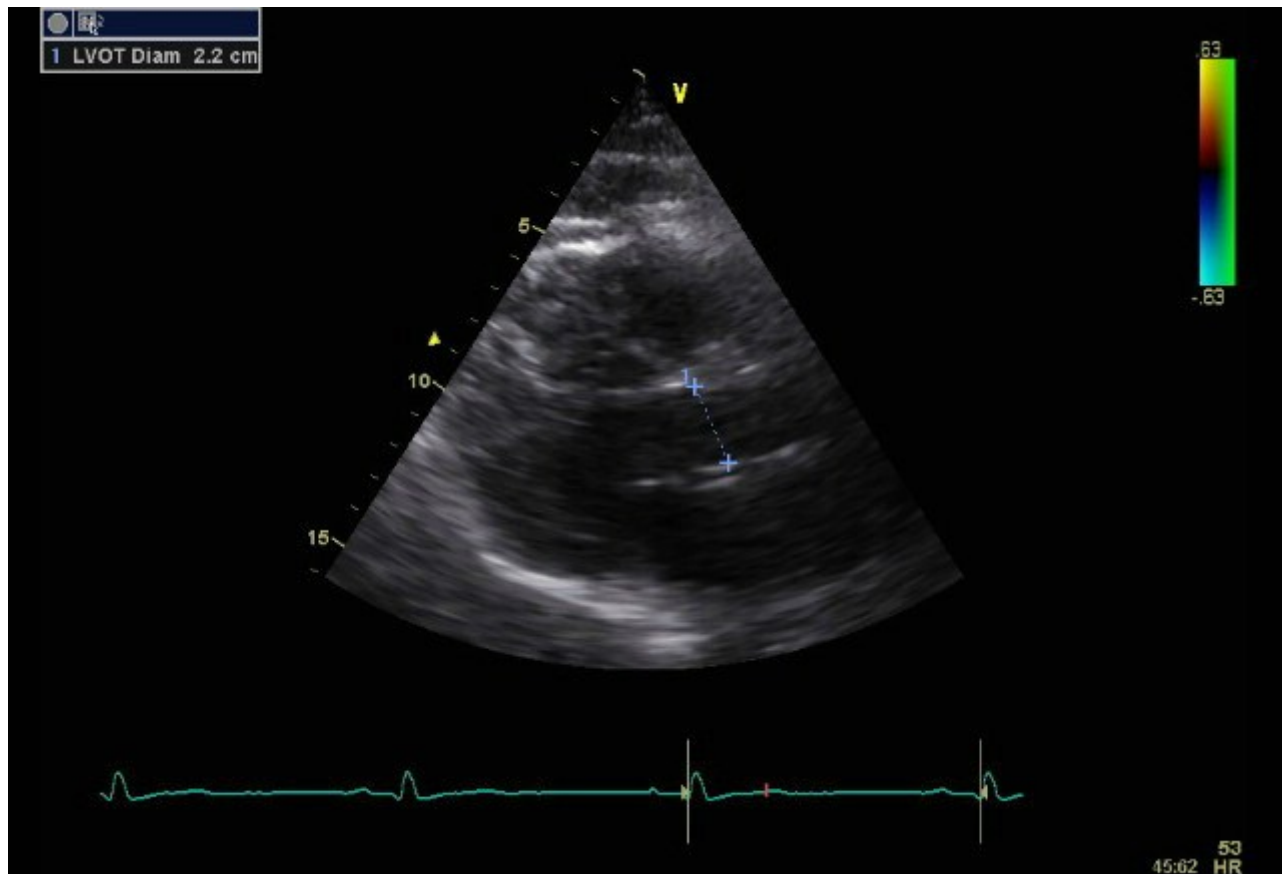


Bild 7: LVOT in der parasternal langen Achse, markiert ist der für die Messung relevante Bereich

4.2.2. Parasternal kurze Achse

Es erfolgt eine Einstellung der Mitralklappenebene, um dann auch etwa die Papillarmuskelebene aufzunehmen.

Die Bilder dienen zum einen für einen optischen Eindruck der Klappen- und Ventrikelfunktion, zum anderen werden sie zur Speckle Tracking Auswertung benötigt.

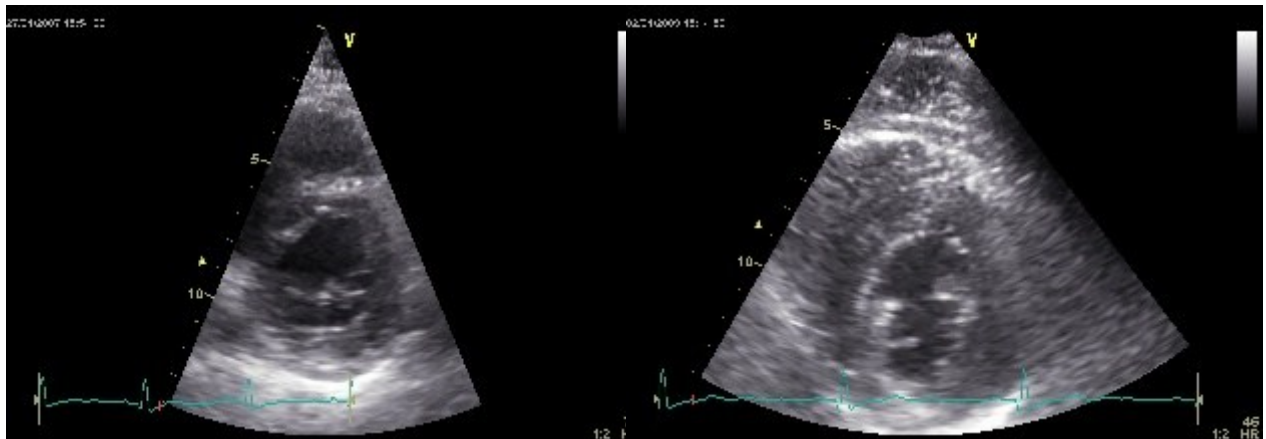


Bild 8 und 9: parasternal kurze Achse, links Mitralklappenebene, rechts Papillarmuskelebene

4.2.3. Apikale Achse

Zunächst erfolgten Aufnahmen der Standardschnittebenen Vier-Kammer-Blick, Zwei-Kammer-Blick, Fünf-Kammer-Blick und Drei-Kammer-Blick. So konnte sich ein erster Eindruck über die Myokardaktivität und eventuelle hypo- bzw. akinetische Wandbestandteile gemacht werden.

Die EF-Berechnung erfolgte nach der modifizierten biplane Simpson Methode im Zwei- und Vier-Kammer Blick.



Bild 10: Vier-Kammer-Blick (apikale Achse)

Bild 11: Zwei-Kammer-Blick (apikale Achse)

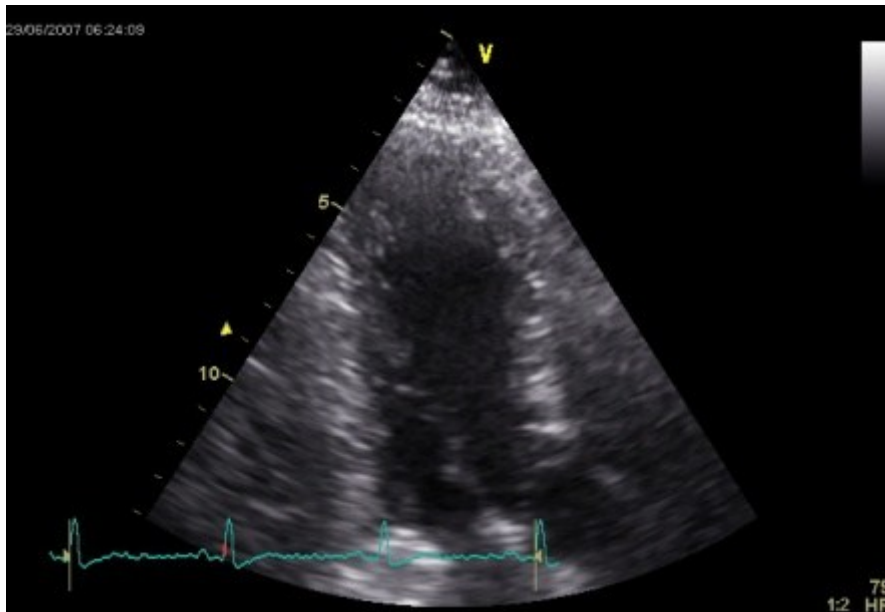


Bild 12: Drei-Kammer-Blick (apikale Achse)

4.2.3.1. Continuous Wave Doppler (CW-Doppler) über MV, AV, TV

Der CW-Doppler dient zur Messung einer maximalen Blutstromgeschwindigkeit in der vom Ultraschallstrahl ausgesandten Ebene.

Ultraschallwellen werden kontinuierlich emittiert und empfangen. Die empfangenen Signale werden in einem Geschwindigkeit-Zeit-Diagramm in Echtzeit dargestellt und mit Hilfe dieses aufgezeichneten Flussmusters können unter anderem maximale und mittlere Geschwindigkeiten bestimmt werden.

Dabei ist zwar eine exakte Lokalisation der gemessenen Geschwindigkeit nicht möglich, dafür können aber auch sehr hohe Geschwindigkeiten erfasst werden. (Werdan Karl 2003) – S. 111

Wie in Bild 13 zu sehen, kann mit dem CW-Doppler, welcher in einem Fünf-Kammer-Blick über der Aortenklappe ausgerichtet wird, die maximale und mittlere Geschwindigkeit gemessen werden. Außerdem gibt die Software den zur Bestimmung einer Low gradient Aortenklappenstenose wichtigen mittleren transvalvulären Druck (mean Pressure Gradient – meanPG) aus. Sind die dargestellten Jets in den aufgezeichneten Herzzyklen unterschiedlich, wurde zwischen allen vollständig sichtbaren Herzzyklen gemittelt.

Legt man den Schallstrahl zwischen die Aorten- und Mitralklappe so können beide Jets erfasst werden (Aortenklappenaustrastrom und Mitralklappeneinstrom).

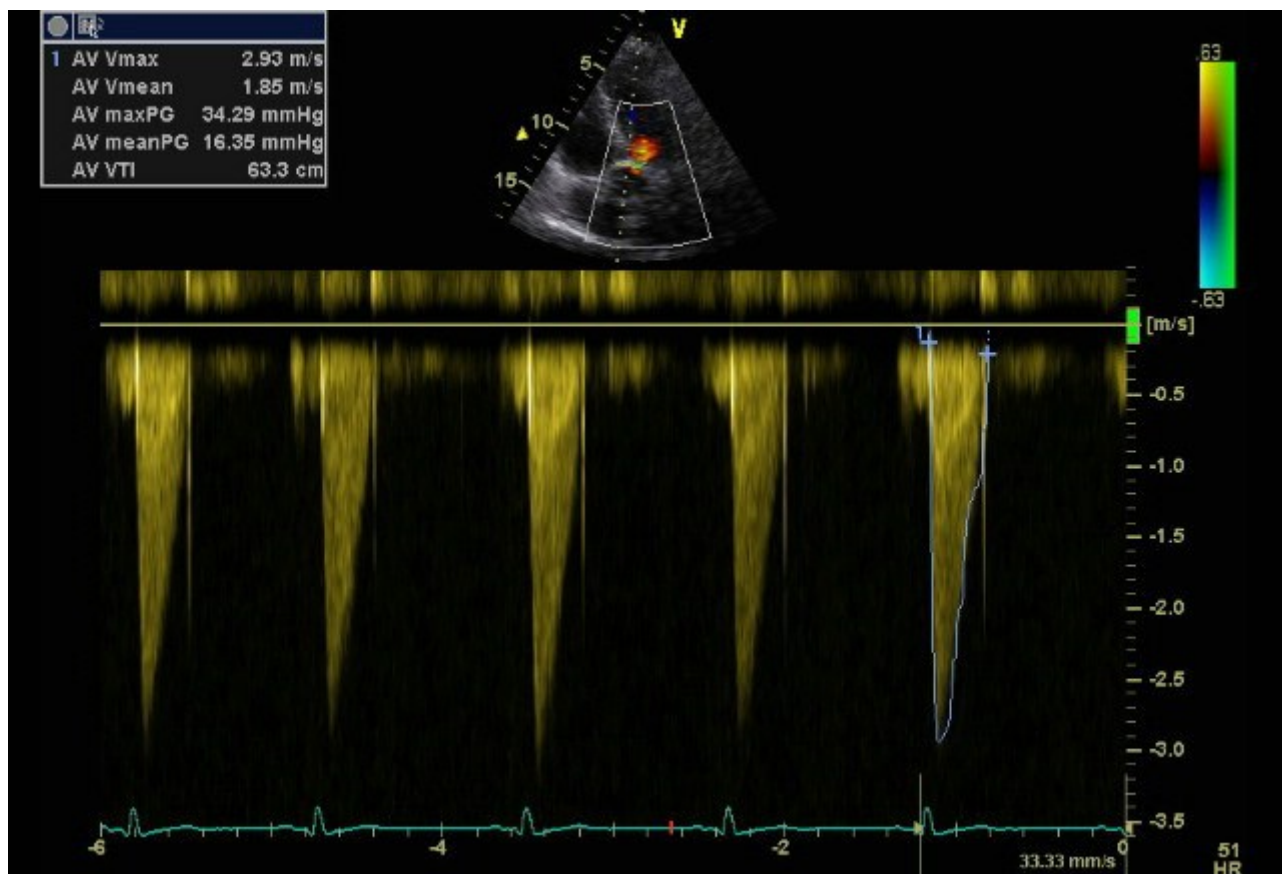


Bild 13: CW-Doppler-Messung über der Aortenklappe

4.2.3.2. Pulsed Wave Doppler (PW-Doppler) über MV und LVOT

Um die Blutflussgeschwindigkeiten in einem definierten Bereich messen zu können, steht der PW-Doppler zur Verfügung. So ist zum Beispiel zur Bestimmung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose oder zur Berechnung der AÖF (siehe Gleichung 2, Seite 5) wichtig, sowohl die Geschwindigkeit über die Aortenklappe zu kennen (Messung mittels CW-Doppler), als auch die Geschwindigkeit im LVOT (Messung mittels PW-Doppler).

Mit Hilfe eines Messvolumens kann die Tiefe, in welcher die Geschwindigkeit analysiert werden soll, frei bestimmt werden.

Die Zeit, welche der Ultraschall für die Strecke Schallkopf-Messvolumen-Schallkopf benötigt, kann aufgrund der relativ konstanten Fortpflanzungsgeschwindigkeit des

Signals im Gewebe vorausberechnet werden. So wird ein kurzes gepulstes Ultraschallsignal gesendet und kurz vor Ende der berechneten Laufzeit stellt der Schallkopf auf Empfang um. Erst danach wird ein neues Signal ausgesendet. Somit ist die Anzahl der ausgesandten Pulse pro Sekunde (PRF) begrenzt. Je weiter die Strecke, je tiefer das Messvolumen, desto größer die Laufzeit und desto niedriger die mögliche PRF. (Werdan Karl 2003) – S. 111

Auch das Nykvist-Phänomen beschreibt diesen Sachverhalt. Wenn die Bildaufnahmefrequenz zu niedrig ist, entsteht der scheinbare Eindruck, einer gegenläufigen Bewegung. Ist die Bildaufnahmefrequenz konstant, aber die Geschwindigkeit steigt (zum Beispiel bei Öffnung der Mitralklappe und Einstrom des Blutes in den linken Ventrikel), so kann bei sehr hohen Geschwindigkeiten, zum Beispiel durch eine Klappenstenose hervorgerufen, der Eindruck eines umgekehrten Blutflusses entstehen. (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 4, Stoylen 2009; Lfd. Nr. 5)

Daraus ergibt sich allerdings ein Nachteil dieser Technik: der sogenannte Aliasing-Effekt. Es können nur solche Doppler-Frequenzen exakt gemessen werden, welche unterhalb der halben PRF liegen. (Werdan Karl 2003) – S. 111

Dadurch wird es, wie zuvor bereits angedeutet, vor allem bei sehr hohen Geschwindigkeiten schwierig bis unmöglich Richtung und die wahre Geschwindigkeit des Blutflusses zu bestimmen.

Für den gepulsten Gewebedoppler stellt der Aliasing-Effekt aufgrund viel geringerer Geschwindigkeiten als in der Blutsäule keine Limitierung dar.

(Stoylen 2009; Lfd. Nr. 5)

Im Bild 14 ist als Beispiel der PW-Doppler über der Mitralklappe gezeigt. Dabei wurde das Messvolumen etwa in Höhe der Spitze der Mitralklappensegel positioniert. Nun können E- und A-Welle gemessen und daraus automatisch durch die Software EchoPAC™ die maximalen Geschwindigkeiten (MV E Vel bzw. MV A Vel), das E/A-Verhältnis (E/A Ratio) sowie die Dezelerationszeit (DecT) berechnet werden. All diese Parameter dienen der Einschätzung einer eventuellen linksventrikulären Relaxations- oder restriktiven Funktionsstörung.

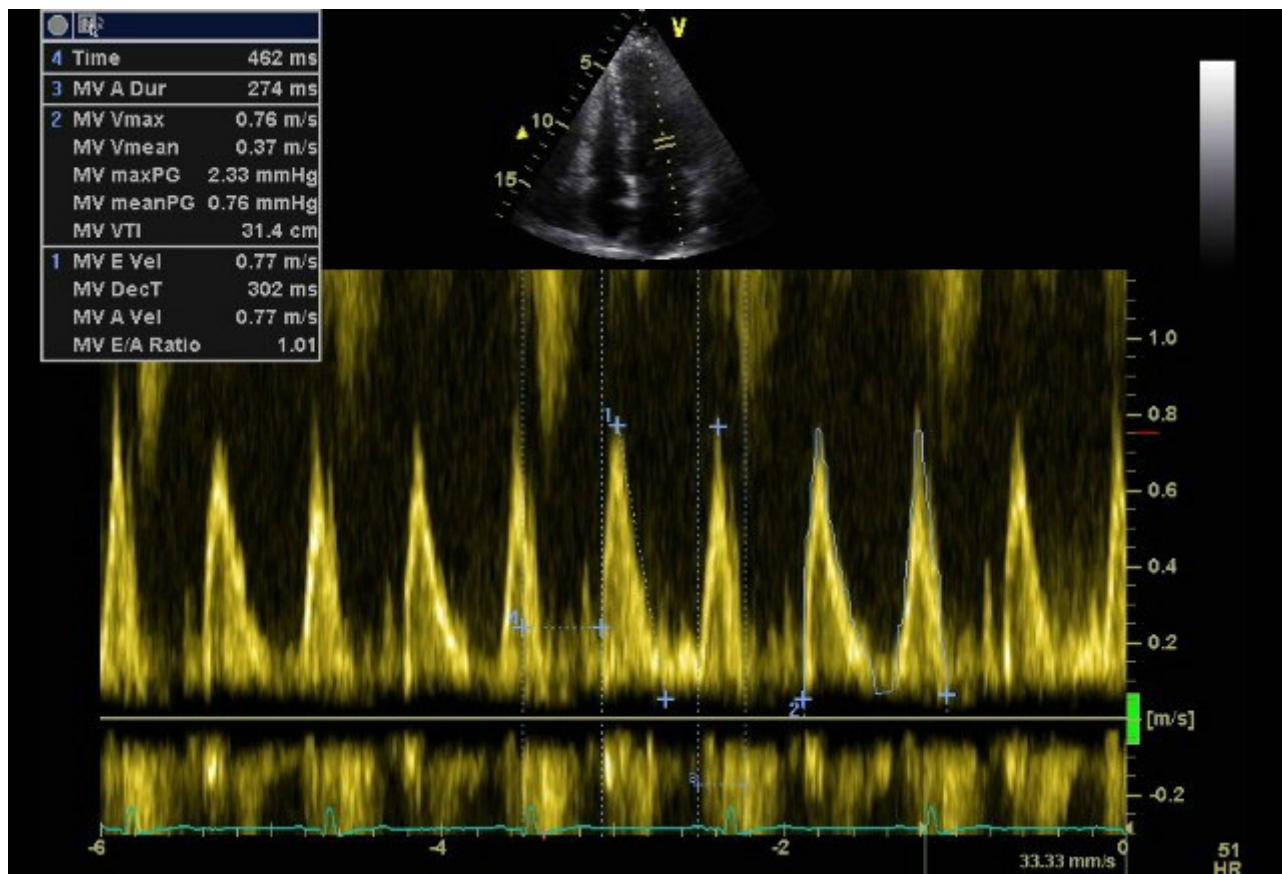


Bild 14: PW-Doppler-Messung über der Mitralklappe, im Vierkammerblick wurde die Messzelle an der Spitze der Mitralklappensegel positioniert

Die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche erfolgte automatisch durch die Software EchoPACTM im Anschluss an die manuelle Auswertung der Blutsäulengeschwindigkeit über der Aortenklappe (CW; siehe Bild 13) und dem LVOT (PW, analog zur Mitralklappe) sowie dem LVOT-Diameter (siehe Bild 7).

4.2.3.3. Farbkodierte Doppler-Echokardiographie über MV, AV, TV

Der Farb-Doppler, eine Form des gepulsten Dopplers, visualisiert mit Farben die relativ zum Schallkopf gemessene Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses.

Über die oben genannten Herzklappen wird ein Farbdopplersignal gelegt, sodass ein eventueller Insuffizienzjet mit zugehöriger Vena contracta (engste Durchtrittsstelle für die Blutsäule) sichtbar und beurteilbar wird. Außerdem hilft der Farbdoppler häufig zur richtigen Positionierung des CW-Dopplers. (Mereles 2004)

Bei den vorliegenden Messungen bedeutet rot Blutfluss in Richtung des Schallkopfes und blau von diesem Weg. Höhere Geschwindigkeiten haben hellere Farben. Ein Verdacht auf einen Aliasing-Effekt würde aufgrund grün-gelber Farbdarstellung aufkommen.

4.2.3.4. Farb-M-Mode über MV

Ähnlich dem M-Mode wird hier entlang der Schallstrahllinie ein Farbdoppler-Signal über die Zeit aufgezeichnet. Dabei wird neben dem Farbsignal auch das Graubild aufgenommen. So können zeitliche Bezüge hergestellt und die Füllungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels berechnet werden. Je steiler der Anstieg, desto höher ist die Einstromgeschwindigkeit. (Thelen Manfred 2007) – S. 41 Auch hier kann der Aliasing-Effekt (siehe Seite 23) auftreten.

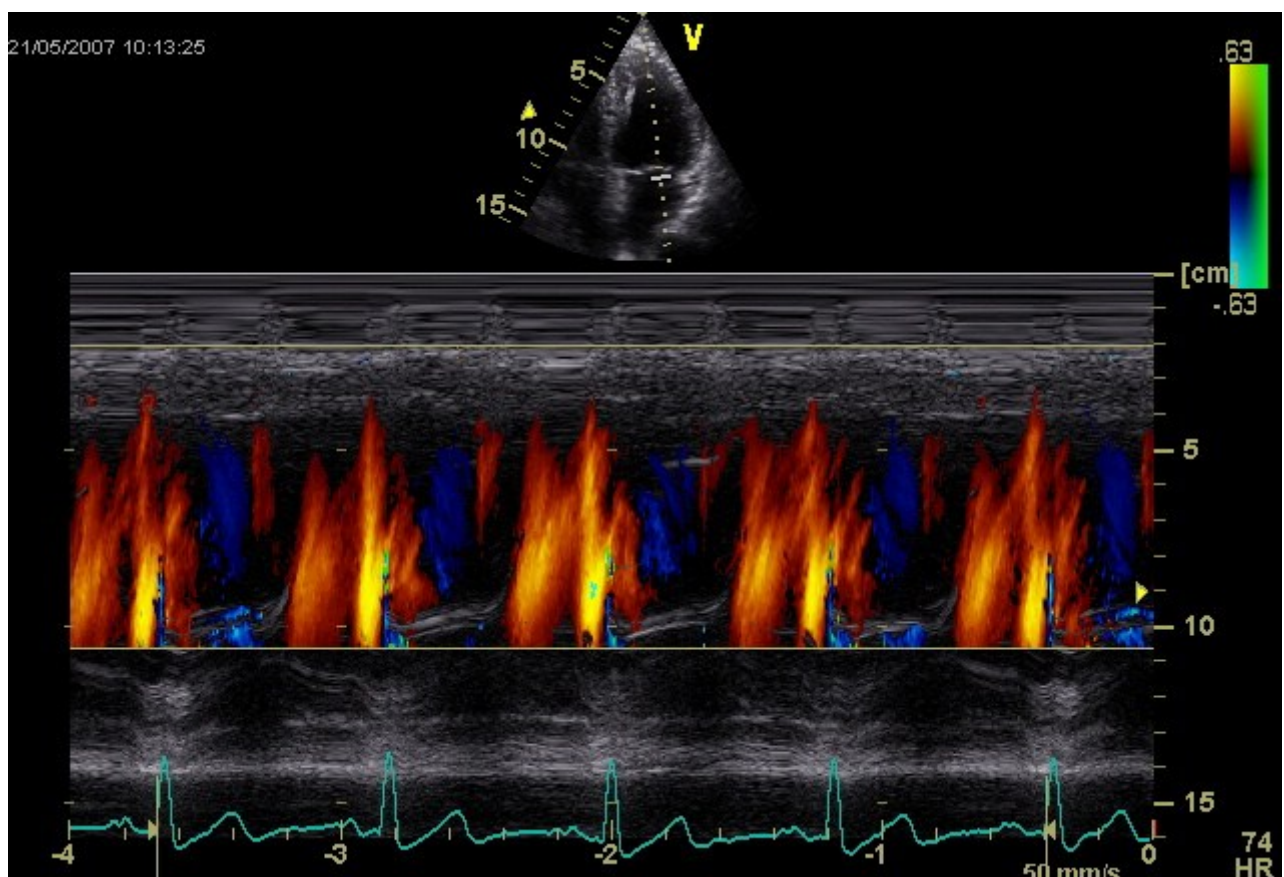


Bild 15: Farb-M-Mode über der Mitralklappe

4.2.3.5. TDI-Aufnahmen

Zur Bestimmung von E' erfolgten TDI-PW-Doppler Aufnahmen sowohl der septalen als auch der lateralen Wand im Bereich des Mitralrings.

Nun kann unter anderem mit Hilfe des E/A-Verhältnisses aus dem PW-Doppler über der Mitralklappe (siehe Seite 24) und dem linksventrikulären Füllungsindex (E/E') die diastolische Funktion beurteilt werden. (Wilkenshoff Ursula 2002) – S. 232-235

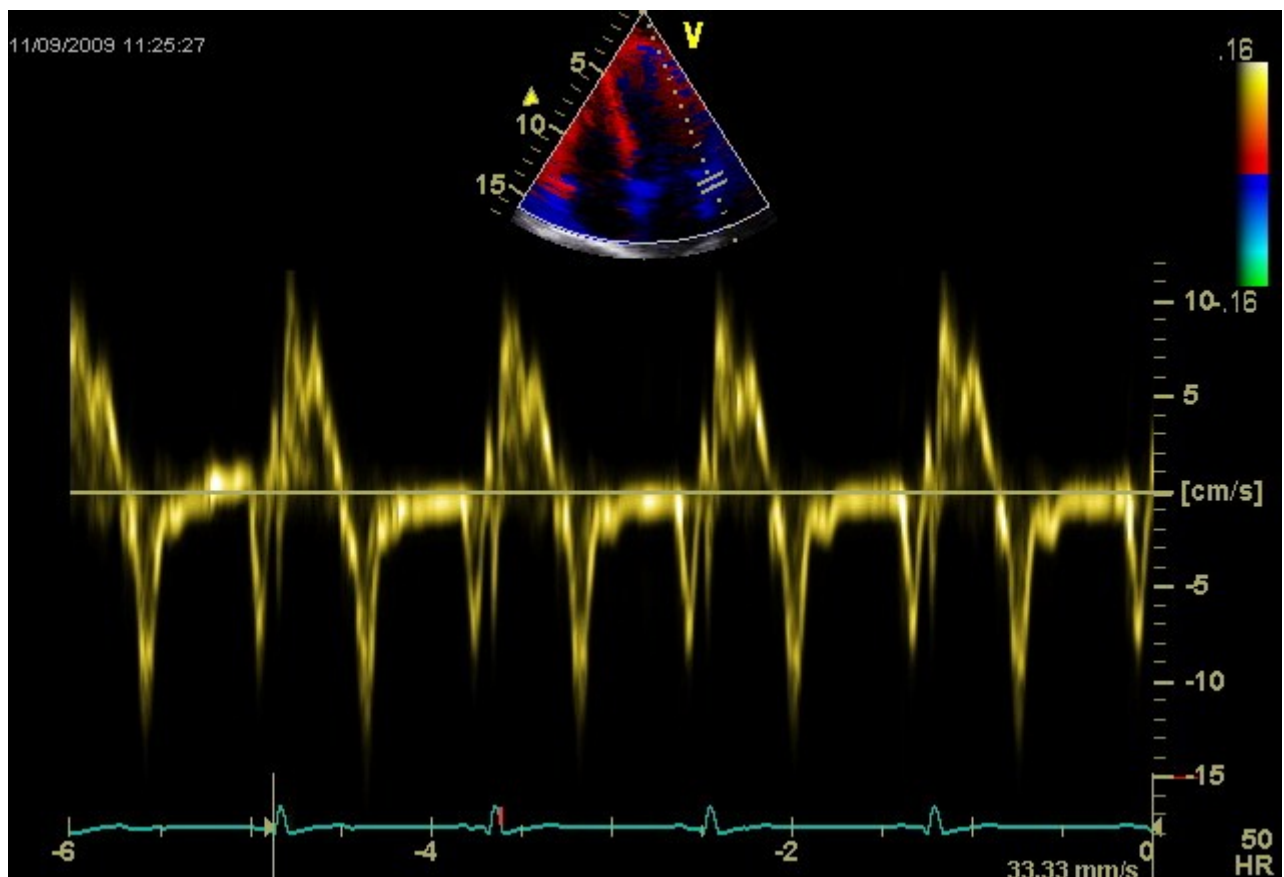


Bild 16: TDI-PW-Doppler im lateralen Mitralring

Außerdem erfolgten Aufnahmen aller Herzwände: In der apikal langen Achse (4- und 2- Kammer-Blick, sowie 3-Kammer-Blick), in der parasternal kurzen Achse für Segment 4 und in der parasternal langen Achse für Segment 10. Die genaue Wand und Segmentbezeichnung sind Bild 17 zu entnehmen (Segment 10 ist hier nicht verzeichnet).

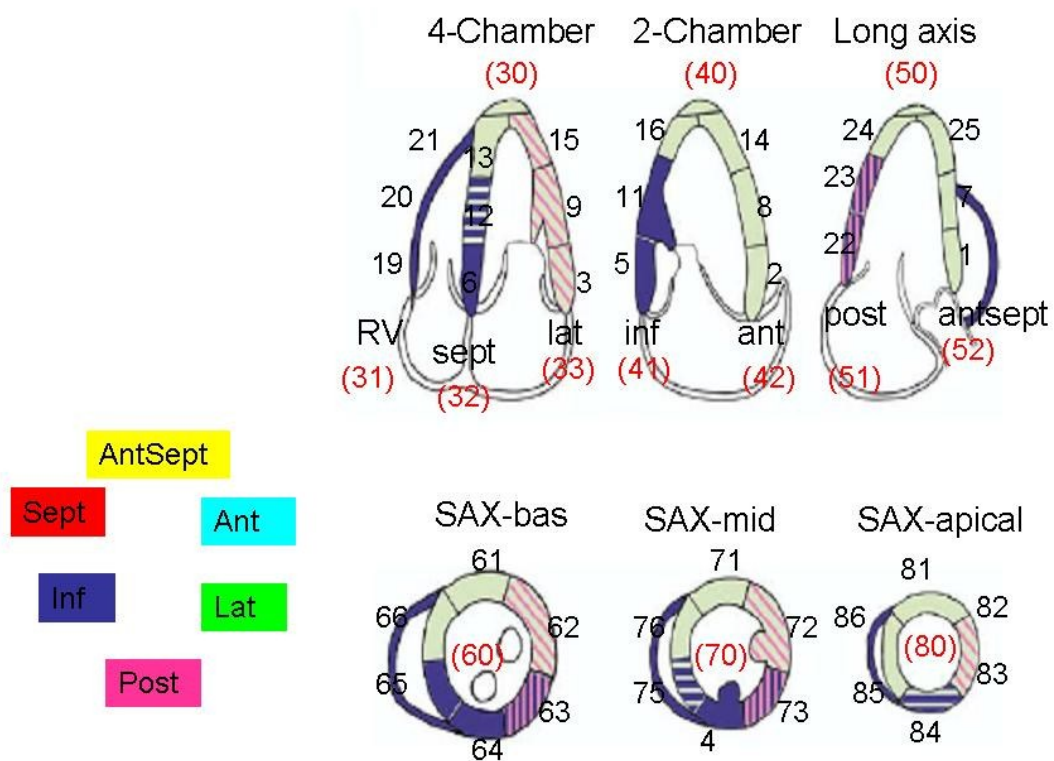


Bild 17: Einteilung der Herzwände sowie Herzsegmente (Zahlen)

Zur besseren Orientierung und späteren Vergleichbarkeit der Aufnahmen wurden vor Beginn der Echokardiographie dem Patienten Elektroden für eine EKG-Ableitung aufgeklebt. So ist am Unterrand jedes Bildes auch ein EKG-Signal zu sehen.

Bei Verdacht auf LGAS erfolgte im Anschluss eine Stressechokardiographie zur Bestätigung bzw. Ausschluss.

Durchführung, Ausbelastungskriterien sowie Abbruchkriterien entsprechen denen der Stressherzkatheteruntersuchung (Seite 16).

5. Auswertung der Echokardiographie

Neben den zuvor beschriebenen Bildern und Messwerten wurden zusätzlich zwei neuere Verfahren angewendet: 2D Speckle Tracking Echokardiographie (2DS) und Gewebedopplerechokardiographie (GDE). Beide Verfahren ermöglichen die

Quantifizierung der Bewegung und deren Deformation des Myokards. Für die Messung werden die Herzwände wie in Bild 17 dargestellt in Segmente unterteilt.

Die maximale Gesamtzahl an Messpunkten, welche aus allen Segmenten und den einzelnen Kurven entstehen, beläuft sich im 2DS auf 348 (180 longitudinale Richtung, 60 radiale Richtung, 108 circumferentielle Richtung). Im TDI ergeben sich in der longitudinalen Richtung 210 Messpunkte und radial 28 Messpunkte, also gesamt maximal 238 Werte.

Hinzu kommt die Messung des RR-Abstandes für jedes Segment und im TDI zusätzlich die Messung der Time-to-peak-Werte für jeden gemessenen Punkt.

5.1. 2D Speckle Tracking Echokardiographie

Es wurde jeweils einer der drei aufgenommen Herzzyklen ausgewählt und zum Tracking verwendet. Bei allen Patienten wurden der Beginn und das Ende dieses Herzzyklus im zugrunde liegenden EKG mit Beginn des QRS-Komplexes definiert und als RR-Abstand ausgemessen. Die Festlegung des AVC erfolgte in einem zuvor ausgewerteten CW-Doppler über die Aortenklappe.

Die ROI wurde so platziert, dass möglichst das gesamte Myokard erfasst wird und sowohl das Epi- als auch das Endokard als Grenze dienen. Die EchoPAC™ Software konnte daraufhin in den vorher gesetzten Grenzen automatisch über den Herzzyklus verfolgen. Manuelle Korrekturen innerhalb des Zyklus` waren nicht ausführbar, lediglich eine Verschiebung der gesamten ROI zu Beginn war möglich. Allerdings konnten einzelne Segmente, welche durch die Software automatisch festgelegt wurden und im Bild 17 als Zahlen ersichtlich sind, z. B. bei zu starker Abweichung von ROI und Myokard oder nicht möglichen Tracking aufgrund von Luftüberlagerung von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Im 2-, 3-, und 4-Kammer Blick wurde die longitudinale Funktion betrachtet. In den Schnittebenen der parasternal kurzen Achse die radiale sowie die circumferentielle Funktion. Das apikale Bild wurde nur für die circumferentielle Funktion ausgewertet, da radiale Werte aufgrund eines schrägen Anschnittes der Herzspitze nicht verwertbar sind.

5.2. Tissue Doppler Imaging

In Anwendung der Software EchoPAC™ wurde in jedes der Segmente (siehe Bild 17) eine ROI möglichst mittig platziert. Das Tracken erfolgte falls möglich über alle drei aufgezeichneten Herzzyklen. Der erste musste von Hand verfolgt werden, indem der Zyklus bildweise weitergestellt und die ROI's manuell entsprechend neu positioniert wurden. Für die zwei folgenden Herzzyklen errechnete die Software das Tracking automatisch. Gab es hier allerdings augenscheinlich Abweichungen, so war eine manuelle Korrektur schwer möglich, da die von der Software automatisch eingestellte Position der ROI im nächsten Phasenbild nach Korrektur wieder eingenommen wurde, sodass eine Art „Zick-Zack-Verlauf“ der ROI entsteht.

Für die Messwertfestlegung wurden durchschnittliche Werte aus allen drei Zyklen berechnet.

Die auch hier mitlaufende EKG-Kurve lieferte die Grundlage für den Beginn und Ende der Herzzyklen bzw. deren Dauer.

Anhand der folgenden Bilder, welche sowohl im Speckle Tracking als auch im Tissue Doppler Imaging entstehen, werden die resultierenden Messwerte erläutert.

5.3. Velocity

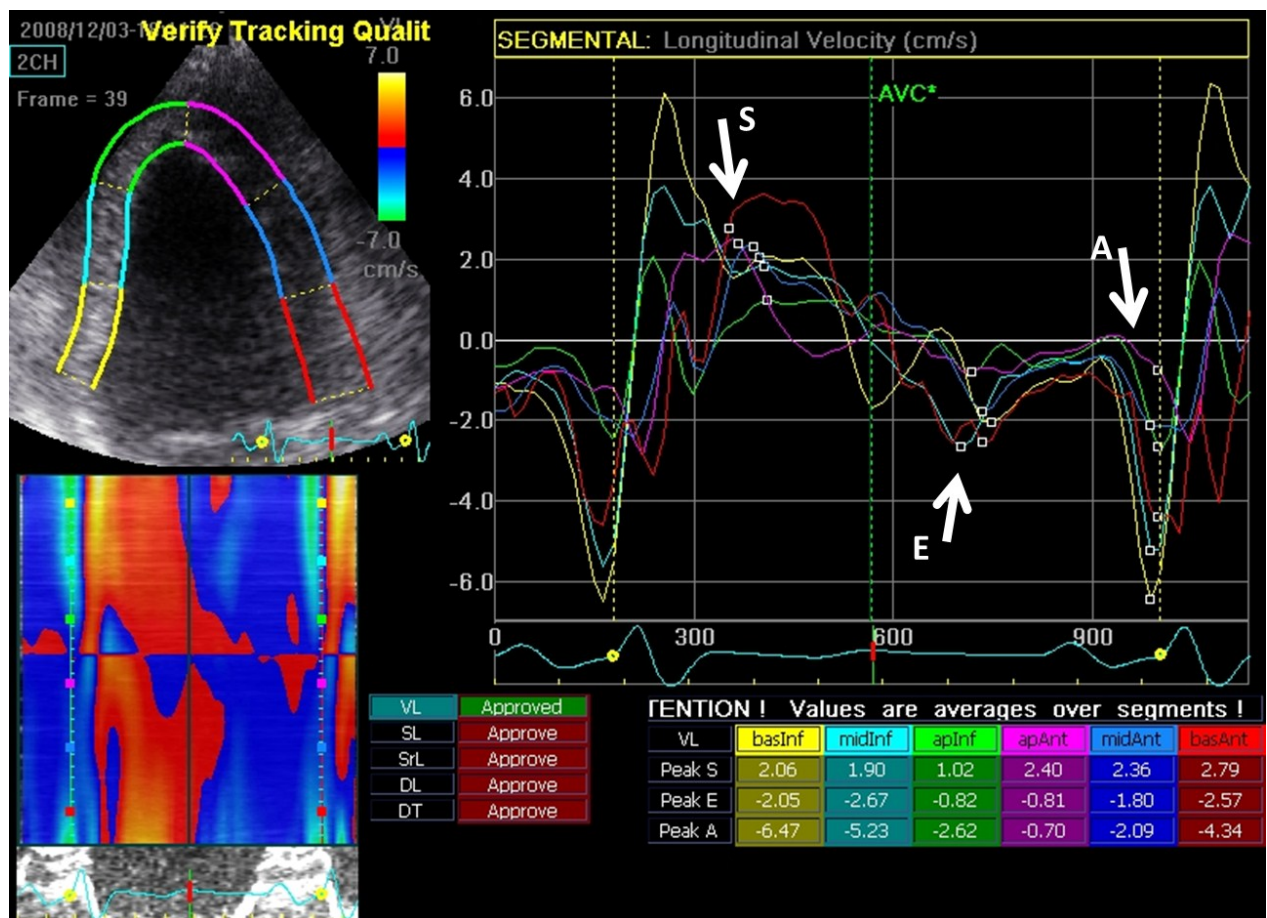


Bild 18: Velocitykurven am Beispiel 2D Speckle Tracking im 2-Kammer-Blick

In den Geschwindigkeitskurven erkennt man drei wichtige Punkte:

1. Peak Systolic / Peak S
2. Peak E
3. Peak A

Peak S ist der maximale Ausschlag in der Systole und sollte bei einem herzgesunden Probanden positiv sein. Peak E und A sind Werte der diastolischen Funktion. E entsteht durch die frühe diastolische Füllung des Ventrikels und A geht aus der Vorhofkontraktion zum Ende der Diastole hervor. Beide spiegeln eine Erschlaffung/Relaxation bzw. Dehnung des Ventrikelmyokards wider.

Ein generell fehlender Peak A könnte demnach auf Vorhofflimmern oder fehlende Vorhofkontraktion hinweisen. Fehlt der Peak hingegen nur in einzelnen Segmenten so könnte dies auf einen akinetischen Bereich hindeuten.

5.4. Displacement

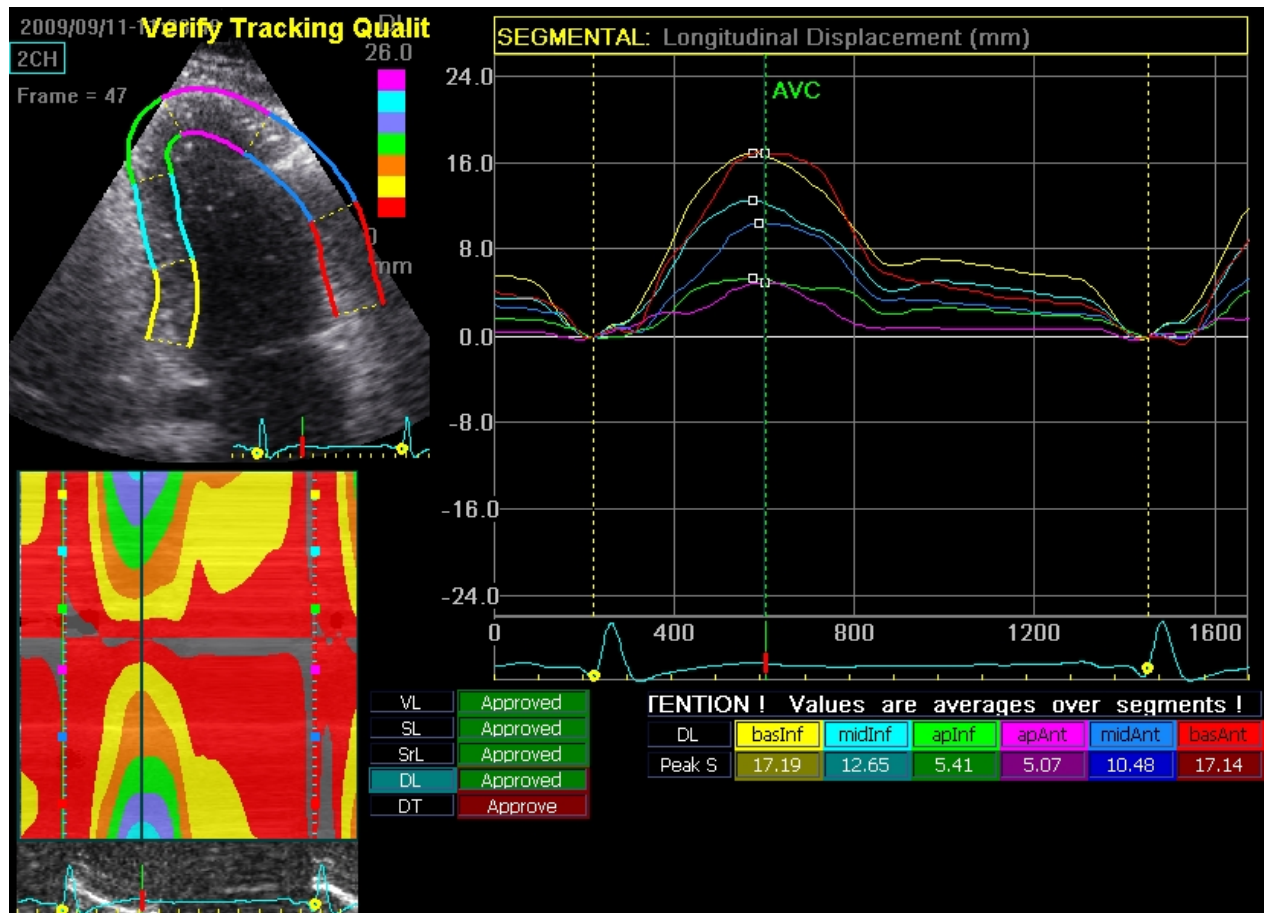


Bild 19: Displacementkurven am Beispiel 2D Speckle Tracking im 2-Kammer-Blick

Wie der Name schon sagt, wird die maximale Ortsveränderung, in Millimeter gemessen, angegeben. Bei Herzgesunden Probanden sollte diese zwischen 5 mm und 25 mm liegen, wobei Basissegmente (rote und gelbe Kurve in Bild 19) einen größeren Weg zurücklegen als apikale Segmente (grüne und rosa Kurve). Außerdem sollte das Maximum einer jeden Kurve kurz vor dem Schluss der Aortenklappe (AVC) liegen, also in der maximalen Austreibungsphase.

Da die Herzspitze quasi stationär ist und die Bewegung von der Herzbasis aus erfolgt, müssen Velocity und Displacement in den basalen Segmenten (gelbe und rote Kurven im Bild 18 und 19) höher sein, als in den apikalen (grüne und rosa Kurve im Bild 18 und 19). Hingegen zeigen die Parameter für Deformation (Strain und Strain Rate, siehe Punkt 5.5. und 5.6.) kaum Unterschiede zwischen Basis und Apex (Bild 20 und 22). (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 6, Weidemann et al. 2001)

5.5. Strain

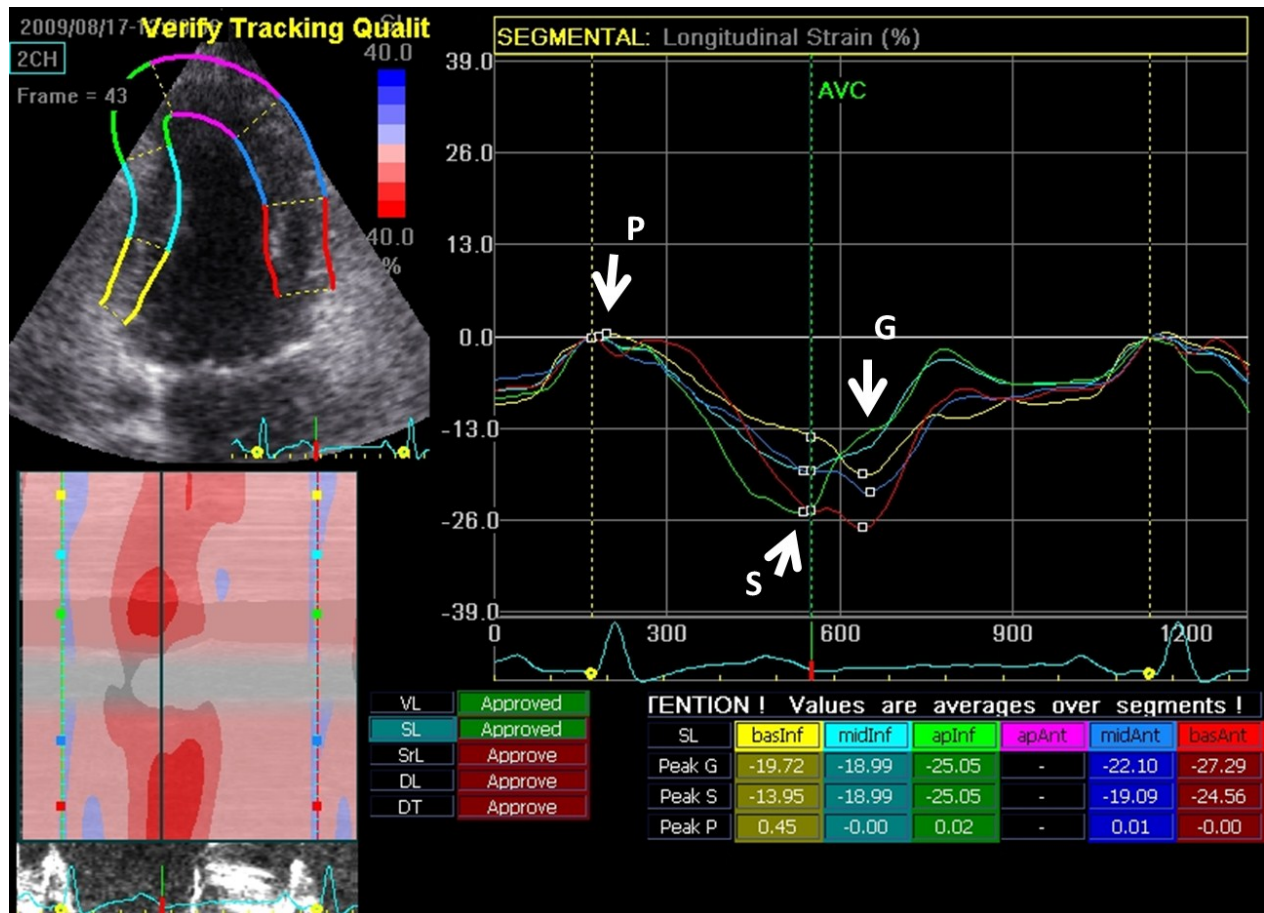


Bild 20: Strainkurven am Beispiel eines 2D Speckle Tracking 2-Kammer-Blickes

In der Strainkurve sind Peak S (Systole), Peak G (Global) und Peak P (Positiv) aussagekräftige Werte. Peak S entspricht, wie in der Geschwindigkeitskurve, dem maximalen systolischen Ausschlag. Dieser sollte im optimalen Fall mit Peak G, dem maximalen Ausschlag über den gesamten Herzzyklus zusammenfallen (in Bild 20 zum Beispiel die hellblaue und grüne Kurve) und vor dem AVC liegen. Peak P gibt den positivsten Wert in der Kurve an.

Anhand des Kurvenverlaufs kann man ableiten, ob das betrachtete Segment normo-, hypo- oder akinetisch ist.

Eine Kontraktion und damit Verkürzung des Myokards wird durch negative Strainwerte angezeigt.

Positive Werte systolisch bzw. global weisen auf akinetisches bzw. hypokinetisches Myokard hin, welches passiv auseinander gezogen wird. Dieser Effekt wird als „Tethering“ bezeichnet. (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 7)

So wird bei Hypokinesie die maximale Deformierung erst in der Diastole erreicht, sodass Peak S mit dem Aortenklappenschluss zusammenfällt. Peak G ist kleiner und damit negativer als Peak S und liegt nach dem AVC (Bild 21 rote Kurve).

Kurven, welche über den gesamten Herzzyklus positiv bleiben, könnten auf ein akinetisches Segment hindeuten.

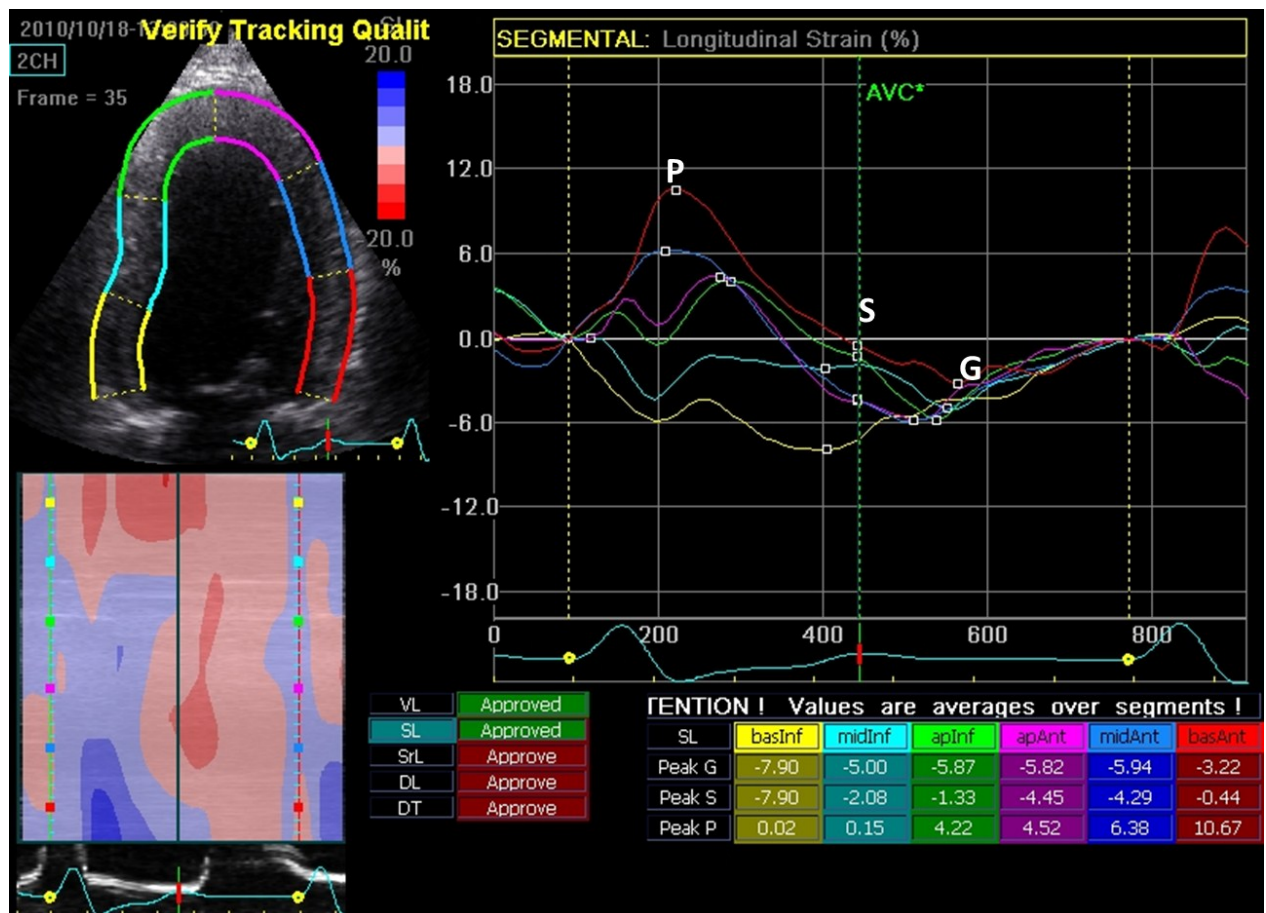


Bild 21: dyskinetische Strainkurve (rot); 2D Speckle Tracking in einem 2-Kammer-Blick

5.6. Strain Rate

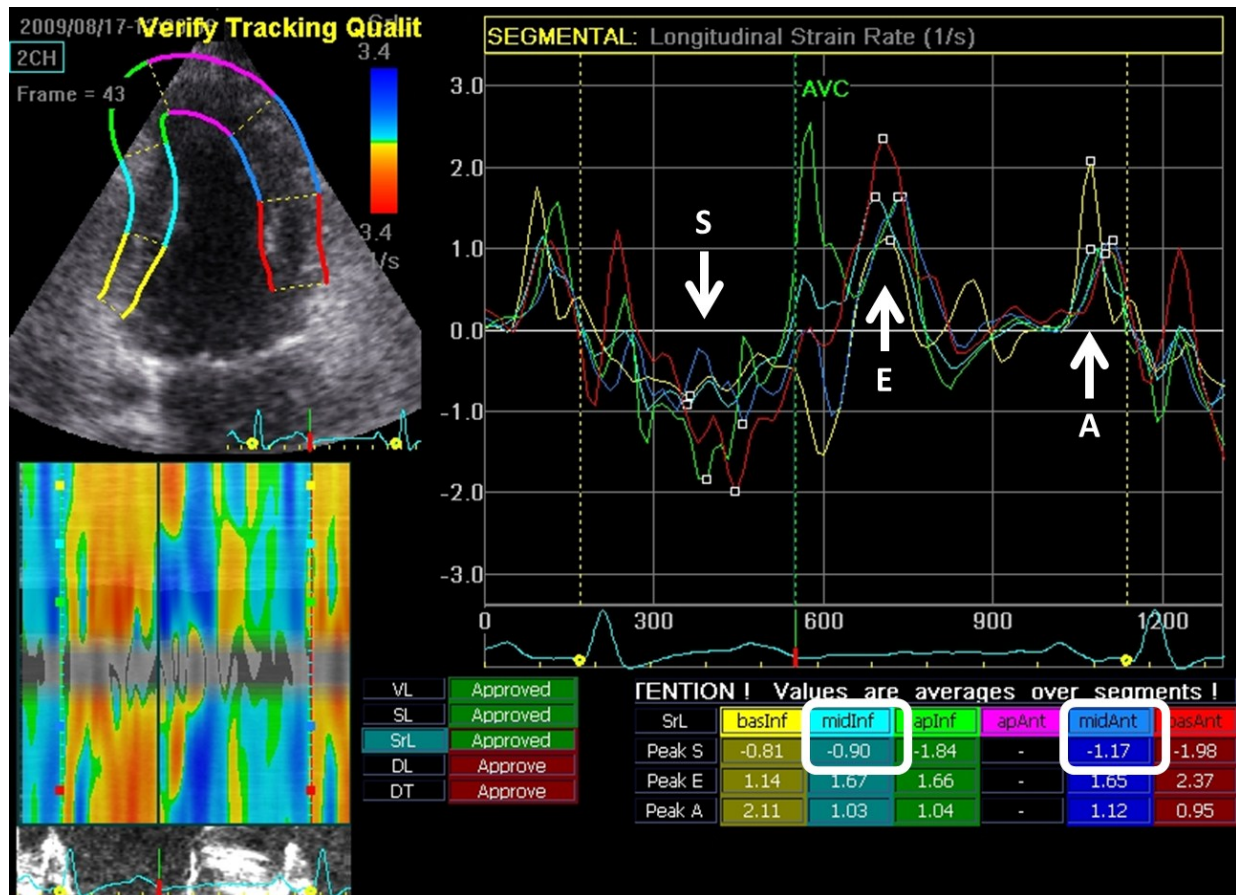


Bild 22: Strain Rate Kurven am Beispiel des gleichen 2-Kammer-Blickes wie im Bild 20

Dieses Bild zeigt die Strain in Bezug zur Zeit – die Strain Rate. Segmente können die gleiche Strain und doch unterschiedliche Strain Rate Werte haben. Wie im Beispiel das hellblaue und dunkelblaue Segment (rechteckige Markierung). Zwar haben beide einen systolischen Strainwert von ca. 19 % (Bild 20), doch verkürzt sich das mittlere anteriore Segment (dunkelblau) in kürzerer Zeit als das mittlere inferiore Segment (hellblau). Demnach ergibt sich ein höherer Strain Rate Wert für dunkelblau (siehe Markierung im Bild 22).

6. Studienkollektiv

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von Oktober 2008 bis Oktober 2010 28 Patienten und 17 Probanden in die Studie nach den beschriebenen Kriterien (siehe Seite 14 / 15) eingeschlossen. Dabei hatten 11 Patienten eine LGAS, 16 eine Aortenklappenstenose und eine Patientin hatte bei Einschluss eine schwere Aortenklappenstenose mit Entwicklungstendenz zur LGAS.

25 der 28 Patienten wurden operiert: 10 LGAS, 14 AS und die Patientin, welche keiner Gruppe zugeordnet werden konnte. Davon ein Patient mit LGAS als minimalinvasiver Eingriff mittels transapikaler Klappenstentimplantation, die anderen Patienten erhielten eine offene OP mit Sternotomie.

Es konnten nur 10 Nachuntersuchungen durchgeführt werden, dabei vier bei Patienten mit LGAS und sechs bei Patienten mit AS. Vier der Patienten (2 LGAS, 1 AS und die Patientin mit der Entwicklungstendenz zur LGAS) sind noch vor dem Nachuntersuchungstermin verstorben. Sechs Patienten lehnten eine Nachuntersuchung ab und einer ist aus unklarer Ursache nicht erschienen.

Insgesamt sechs Patienten mussten im Nachhinein wegen nicht auswertbarer echokardiographischer Bilder oder nicht stattgefundener Operation vom weiteren Verlauf der Studie sowie den Auswertungen ausgeschlossen werden.

Die genaue Geschlechts- und Altersverteilung der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Die durchschnittliche Nachuntersuchungsdauer lag bei allen Patienten bei 5,8 Monaten. Zwischenzeitliche Ereignisse oder Tod wurden durch telefonischen Kontakt mit Angehörigen oder durch Krankenhausberichte eruiert.

Perioperative Mortalität wurde als Tod innerhalb 30 Tagen postoperativ definiert. Dabei wurde in kardiale Ursachen (Herzinfarkt, plötzlicher Herztod sowie kardiale Dekompensation mit folgendem Multiorganversagen) sowie nicht kardial bedingte Todesursachen unterschieden.

Die ausgewählten Probanden (9 weiblich und 8 männlich) wiesen keinerlei Vorerkrankungen des Herzens auf und waren auch sonst anamnestisch nicht gesundheitlich beeinträchtigt. Das mittlere Alter betrug bei den Männern 64,7 Jahre und bei den Frauen 67,9 Jahre.

Altersgruppe	m	LGAS	w	m	schwere AS	w	m	Probanden	w
< 55 Jahre	0		0	0		0	1		1
55-64 Jahre	3		0	3		0	1		1
65-74 Jahre	4		0	3		2	6		5
75-84 Jahre	0		3	2		1	0		2
85 oder älter	0		0	0		1	0		0
mittleres Alter	63,9		78,3	67,6		74,3	64,7		67,9

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientengruppen und der Probandengruppe

In den klinischen Eigenschaften unterschieden sich die Gruppe der LGAS und der AS Patienten nicht signifikant.

In beiden Gruppen waren nur drei der Patienten weiblich. 60,0 % der LGAS Patienten und 81,8 % der Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose wiesen präoperativ eine Linksherzinsuffizienz mit NYHA II bis III auf. Lediglich ein Patient mit low gradient Aortenstenose wies eine Lungenstauung auf.

85 % gaben bei der Einschlussuntersuchung eine bekannte arterielle Hypertonie an (80 % der LGAS Patienten und 90 % der AS Patienten).

Auch die Hyperlipidämie und Diabetes mellitus waren in beiden Gruppen etwa gleichverteilt.

Lediglich ein Patient mit schwerer Aortenklappenstenose gab eine positive Familienanamnese an.

Auffällig und bereits bekannt, ist das höhere mittlere Alter der weiblichen Patienten. (Rahimtoola 2006)

Die Gruppe der Probanden zeigte bis auf eine arterielle Hypertonie bei allen Teilnehmern keinerlei Vorerkrankungen.

Eine genaue Aufstellung der klinischen Eigenschaften der Gruppen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

		Gruppe		
		LGAS	AS	Probanden
		Anzahl (Gesamt n=10)	Anzahl (Gesamt n=11)	Anzahl (Gesamt n=17)
Geschlecht	männlich	7	8	8
	weiblich	3	3	9
Akuter Infarkt	kein	10	8	17
	vorhanden	0	3	0
Angina pectoris	keine	7	4	17
	CCS I	1	2	0
	CCS II	2	3	0
	CCS III	0	2	0
Linksherzinsuffizienz	keine	1	0	17
	NYHA I	1	1	0
	NYHA II	0	4	0
	NYHA III	6	5	0
	NYHA IV	2	1	0
Lungenstauung	keine	9	11	17
	vorhanden	1	0	0
Rechtsherzinsuffizienz	keine	3	8	17
	Ödeme	4	2	0
	Anasarka	1	0	0
	fehlende Angaben	2	1	0
Stenosierende KHK	keine	7	8	17
	vorhanden	3	3	0
Vorhofflimmern	kein	6	8	17
	paroxysmal	2	2	0
	permanent	2	1	0
arterielle Hypertonie	keine	2	1	0
	vorhanden	8	10	17
Hyperlipoproteinämie	keine	3	3	17
	vorhanden	7	8	0
Diabetes mellitus	kein	6	7	17
	vorhanden	4	4	0
Nephropathie	keine	7	10	17
	vorhanden	3	1	0

		Gruppe		
		LGAS	AS	Probanden
		Anzahl (Gesamt n=10)	Anzahl (Gesamt n=11)	Anzahl (Gesamt n=17)
Polyneuropathie	keine	7	9	17
	vorhanden	3	2	0
pAVK	keine	8	11	17
	vorhanden	2	0	0
Nikotin	nie	3	6	0
	ja	3	1	0
	ex	3	4	0
	fehlende Angaben	1	0	17
Synkope	keine	5	8	17
	kardial bedingt	2	3	0
	nicht kardial bedingt	1	0	0
	fehlende Angaben	2	0	0
Niereninsuffizienz	keine	7	10	17
	dekompensiert	2	1	0
	terminal	1	0	0
Stroke	kein	8	10	17
	Hirnfarkt	2	1	0
Systemerkrankung	keine	9	10	17
	vorhanden	1	1	0
Tumorleiden	kein	9	10	17
	vorhanden	1	1	0
Familienanamnese	negativ	10	10	17
	positiv	0	1	0

Tabelle 3: Vergleich der klinischen Eigenschaften der Studiengruppen

Die für die Aortenklappenstenose relevanten echokardiographischen Parameter entsprachen den Einschlusskriterien und sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Bei den Patienten lag die Aortenklappenöffnungsfläche unter 1 cm². Der mittlere Druckgradient über die Aortenklappe ist gemäß Einschlusskriterien in der Gruppe der LGAS Patienten unter 40 mmHg und liegt im Mittel bei 28 mmHg.

Die Patienten mit Aortenklappenstenose weisen nach den Kriterien der AHA eine schwere Aortenklappenstenose mit einer maximalen Blutflussgeschwindigkeit über

der Aortenklappe von mehr als 4 m/s, einen mittleren Druckgradienten > 40 mmHg sowie bereits erwähnt eine AVA < 1 cm² auf.

Es ist des Weiteren zu erkennen das die Probanden keine Stenose und damit auch keine Flussbeschleunigung oder pathologische Veränderungen der Druckgradienten aufweisen.

	Gruppe		
	LGAS	AS	Probanden
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
AVA_Doppler (cm ²)	0,8200	0,6667	3,2143
AV_Vmax (m/s)	3,3180	4,3233	1,3212
AV_Vmean (m/s)	2,5060	3,2900	0,9447
AV_PGmax (mmHg)	44,8340	77,3292	7,2606
AV_PGmean (mmHg)	28,5170	48,4383	4,1682

Tabelle 4: Vergleich der echokardiographischen Parameter der Aortenklappe

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (siehe Diagramm 1) ist zwischen den männlichen und weiblichen Patienten sowie Probanden vergleichbar. Bei den LGAS Patienten liegt die EF im Durchschnitt bei etwa 30 %. Die Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose weisen eine EF von ca. 50 % auf und die Probanden bewegen sich im gesunden Bereich mit ungefähr 70 %. Damit entspricht auch die EF den auf Seite 14 definierten Einschlusskriterien.

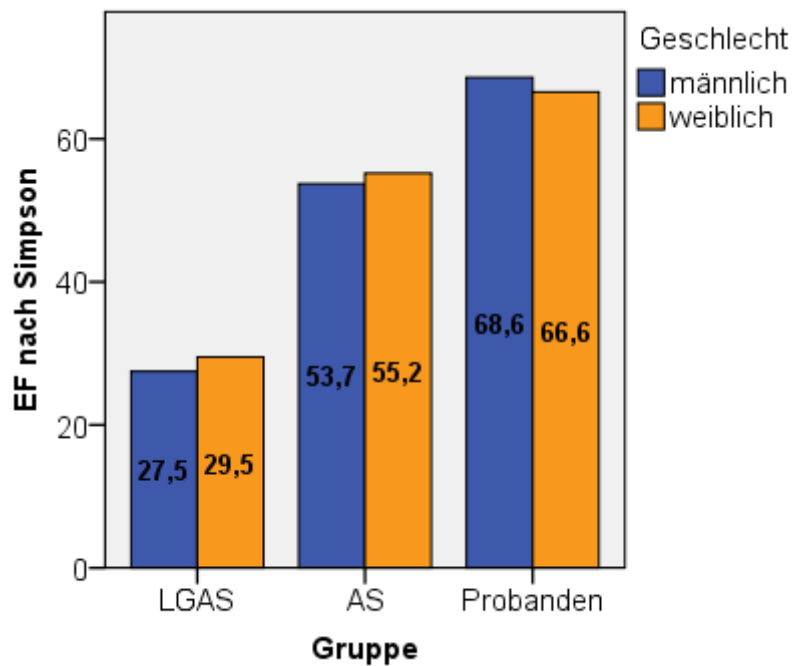


Diagramm 1: Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Mittelwerte in Prozent)

7. Statistische Auswertung

Die Auswertung der echokardiographischen Bilder, inklusive 2D Speckle Tracking und Gewebedoppler erfolgte ausschließlich durch die gleiche Person.

Die erhaltenen Daten wurden mit Hilfe des Programms PASW Statistics 18 ausgewertet.

Dabei wurden die numerischen Werte gemittelt und die Standardabweichung bestimmt. Die Mittelwertberechnung erfolgte innerhalb der Gruppen getrennt nach den drei Richtungen bzw. Funktionen longitudinal, radial und circumferentiell und differenziert nach der Untersuchungssequenz (Baseline Ruhe, Baseline 20G und Follow Up).

Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben, dem T-Test für verbundene Stichproben (zum Vergleich 2DS und TDI) sowie mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA mit Bonferroni- (bei vorliegender Varianzgleichheit) und Tamhane-T2-post-hoc-Test (bei fehlender Varianzgleichheit) durchgeführt.

Der Test der Homogenität der Varianzen erfolgte nach Levene.

Statistische Signifikanz lag bei einem Wert von $p < 0,05$ vor, wobei alle p-Werte zweiseitig berechnet wurden.

8. Ergebnisse

8.1. Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Strain sowie Strain Rate

Eine allgemeine Darstellung der Vorerkrankungen und Symptome des Studienkollektivs zum Zeitpunkt des Einschlusses ist unter Punkt 6 ab Seite 37 zu finden.

Die Kardinalsymptome einer Aortenklappenstenose Angina pectoris und Belastungsdyspnoe wurden in Bezug zur longitudinalen systolischen Strain sowie zur longitudinalen systolischen Strain Rate betrachtet.

Das Ergebnis ist in den Diagrammen 2-5 zu sehen. Auf der X-Achse sind die Patienten dargestellt. Die Strain und Strain Rate wurde für jeden Patienten einzeln über alle Herzwände gemittelt.

Bei Betrachtung der Linksherzinsuffizienz als Ursache der Belastungsdyspnoe zeigt sich ein Trend, dass mit steigender NYHA-Klasse sowohl die absolute systolische Strain als auch die absolute systolische Strain Rate in positiver Richtung abnehmen.

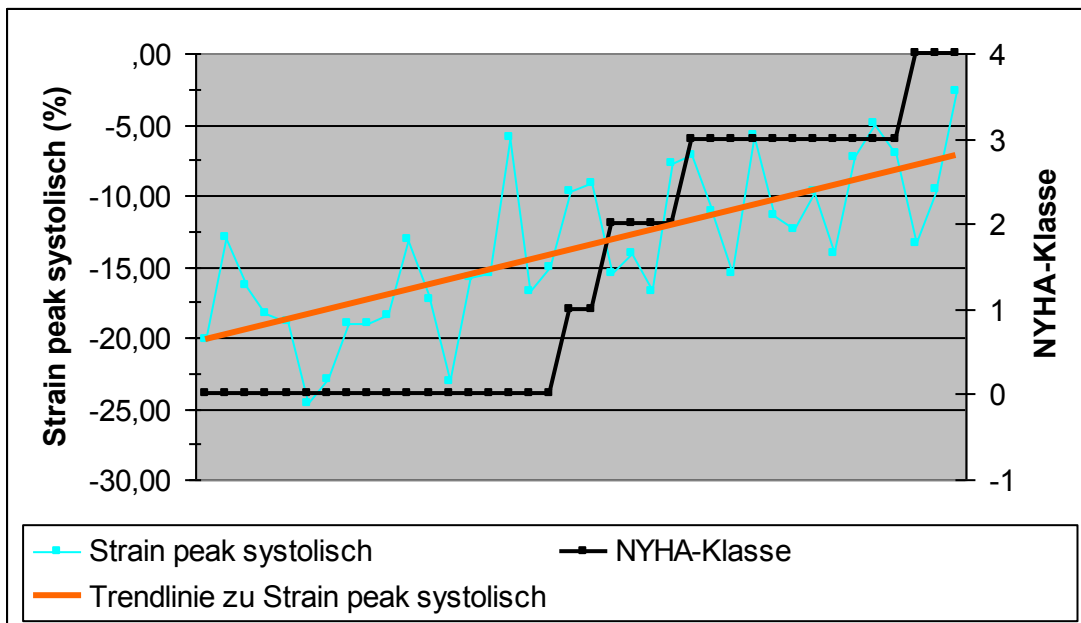


Diagramm 2: Zusammenhang zwischen Linksherzinsuffizienz und longitudinaler systolischer Strain unter Ruhebedingungen

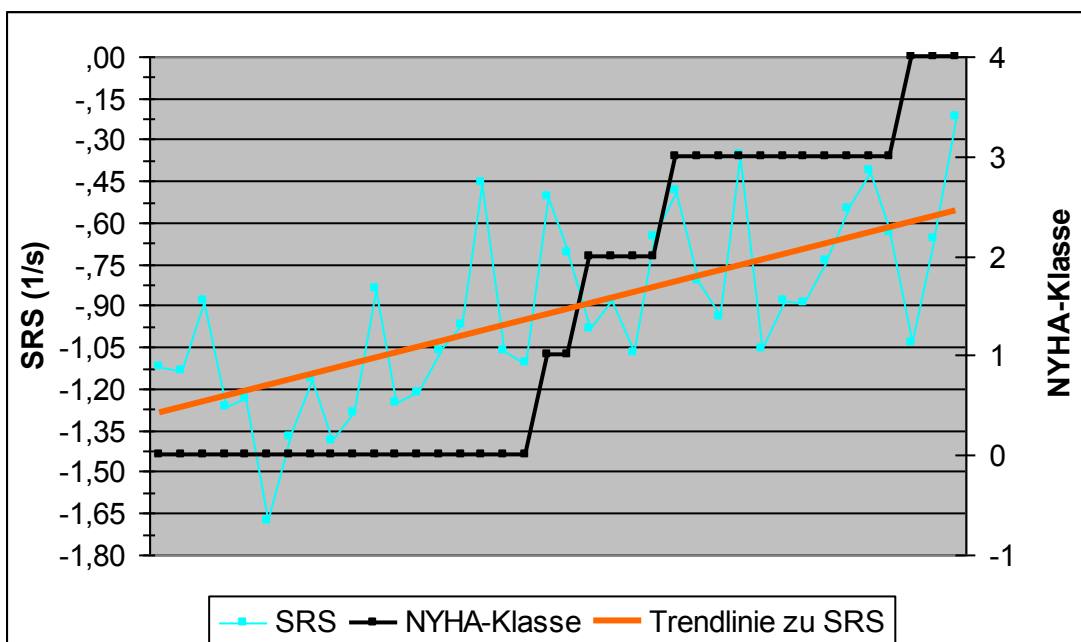


Diagramm 3: Zusammenhang von longitudinaler systolischer Strain Rate unter Ruhebedingungen und der NYHA-Klasse

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Darstellung der Angina pectoris Stadien in Diagramm 4 und 5. Mit zunehmenden CCS Stadium, nehmen die Strain peak systolisch und die SRS ab. Allerdings ergibt sich ein wirklicher Trend nur für die systolische Strain, nicht aber für die systolische Strain Rate.

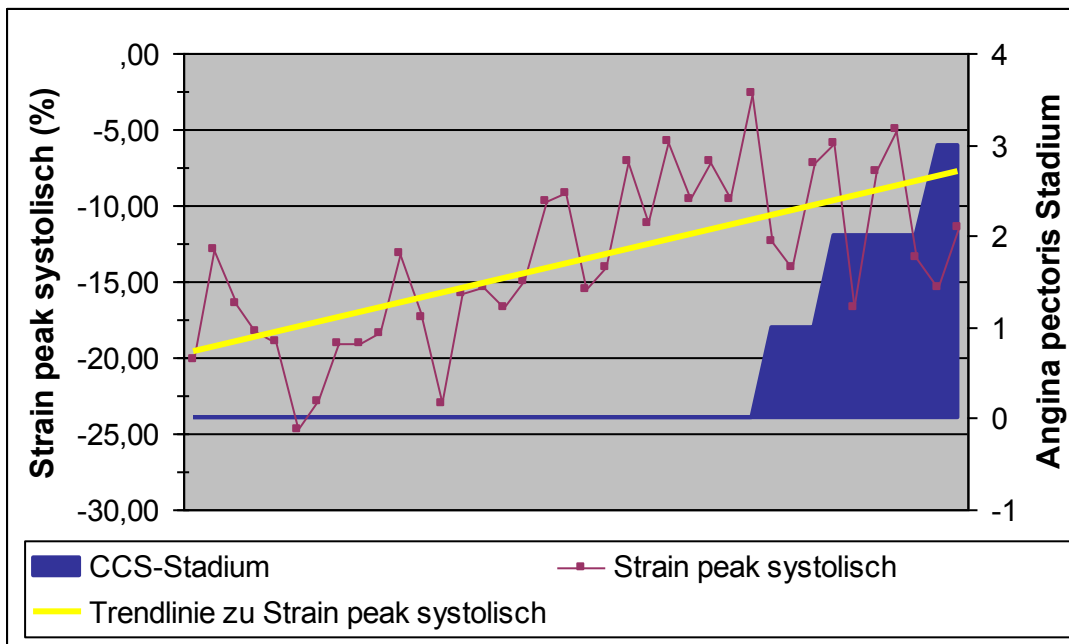


Diagramm 4: Zusammenhang von longitudinaler systolischer Strain unter Ruhebedingungen und dem CCS-Stadium

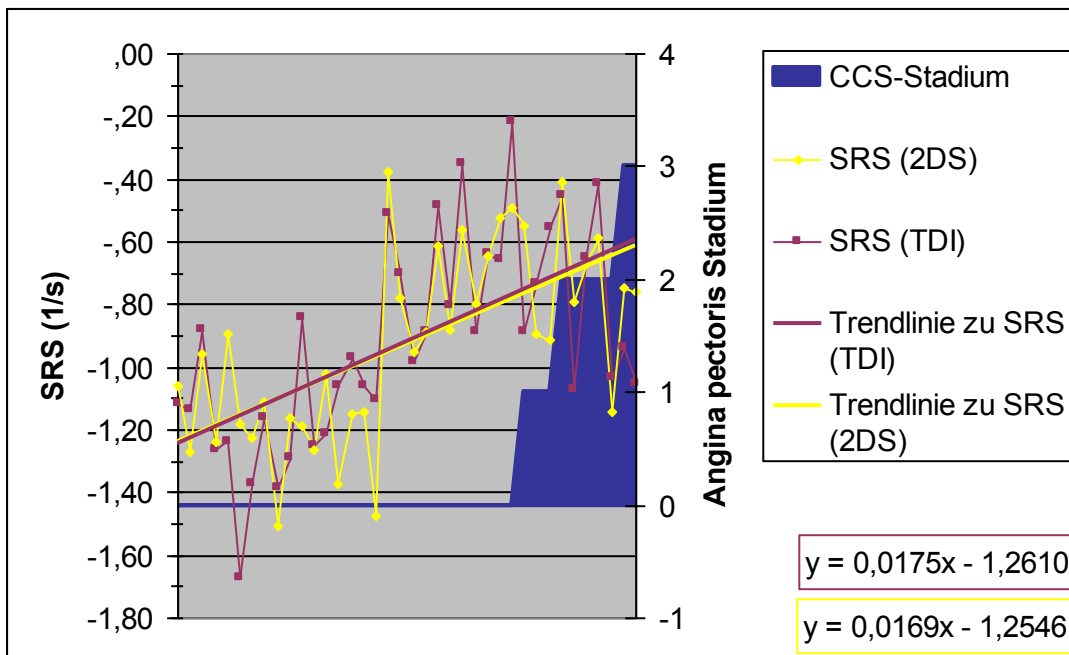


Diagramm 5: Zusammenhang von longitudinaler systolischer Strain Rate unter Ruhebedingungen und dem CCS-Stadium; Vergleich TDI und 2DS

Dabei ist es irrelevant, ob die Werte mit 2D Speckle Tracking oder mit Tissue Doppler Imaging ermittelt wurden. Die Anstiege der Trendlinien liegen im Bereich von 0,32 bis 0,37 (Ausnahme: Zusammenhang zwischen SRS und CCS-Stadium) und bei Messung mit 2DS nur etwa um 0,02 niedriger als bei Messung mit TDI.

Bei dem Vergleich SRS und Angina pectoris ist der Anstieg der Trendlinie für TDI und 2DS sogar fast identisch (siehe Diagramm 5 inklusive Formeln).

Da insgesamt nur fünf der 21 Patienten eine Synkope mit kardialer Ursache in ihrer Anamnese aufwiesen wird hier auf die Darstellung des Zusammenhangs zwischen Synkope und Strain bzw. Strain Rate verzichtet.

8.2. Vergleich von 2D Speckle Tracking und Gewebedopplerverfahren

Bei dem Vergleich konnten lediglich die Segmente einbezogen werden, für welche sowohl 2DS- als auch TDI- Werte vorlagen. Da in der longitudinalen Funktion unter Ruhebedingungen die meisten Segment-Paare vorhanden waren, wurde der Vergleich an diesen durchgeführt. Letztendlich waren es in der LGAS Gruppe 123 Paare, in der AS Gruppe 152 Paare und bei den Probanden 165 Paare für die Strainwerte.

In allen drei Gruppen sind signifikante Unterschiede zwischen den erhaltenen Strainwerten (global und Peak systolisch) zu finden. Dies zeigt Tabelle 5, wobei das Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde.

		Mittelwert	N	Standard- abweichung	Signifikanz p (2-seitig)
LGAS	Strain global (%) TDI	-7,7153	123	6,7397	0,030
	Strain global (%) 2DS	-9,1325	123	4,5748	
	Strain_peak_systolisch (%) TDI	-5,5712	123	7,3203	0,002
	Strain_peak_systolisch (%) 2DS	-7,7314	123	5,2199	
AS	Strain global (%) TDI	-12,6591	152	6,1348	0,001
	Strain global (%) 2DS	-14,4178	152	5,6776	
	Strain_peak_systolisch (%) TDI	-10,5801	152	6,8447	<0,000
	Strain_peak_systolisch (%) 2DS	-12,8915	152	6,2571	
Pro- banden	Strain global (%) TDI	-17,4282	165	5,9329	<0,000
	Strain global (%) 2DS	-19,8272	165	5,0410	
	Strain_peak_systolisch (%) TDI	-16,3949	165	6,2830	<0,000
	Strain_peak_systolisch (%) 2DS	-18,8690	165	5,4535	

Tabelle 5: Vergleich Speckle Tracking und Tissue Doppler Imaging anhand der longitudinalen Strain unter Ruhebedingungen

Bei der Strain Rate Peak systolisch zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen 2DS und TDI in allen drei Gruppen. Die statistischen Signifikanzen lagen hier zwischen $< 0,000$ und $0,04$.

Bei der früh- und spätdiastolischen Strain Rate (Strain Rate Peak E bzw. Strain Rate Peak A) zeigte sich sowohl in der LGAS Gruppe als auch bei den Probanden kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren.

So wurde bei den LGAS Patienten eine longitudinale SRE unter Ruhebedingungen von $0,86 \pm 0,75 \text{ s}^{-1}$ mit TDI und $0,72 \pm 0,47 \text{ s}^{-1}$ mit 2DS ermittelt. Die SRA liegt mit dem Gewebedopplerverfahren bei $0,61 \pm 0,54 \text{ s}^{-1}$ und mit Speckle Tracking bei

$0,59 \pm 0,38 \text{ s}^{-1}$. In der Gruppe der Probanden ergibt sich unter gleichen Bedingungen mit TDI eine SRE von $1,43 \pm 0,58 \text{ s}^{-1}$ und mit 2DS $1,44 \pm 0,58 \text{ s}^{-1}$ bzw. eine SRA von $1,40 \pm 0,61 \text{ s}^{-1}$ (TDI) und $1,41 \pm 0,51 \text{ s}^{-1}$ (2DS). Die Paare zeigen innerhalb der Gruppe nur minimale Abweichungen.

Eine Zusammenfassung dieser Werte ist in Tabelle 6 zu finden.

		Mittelwert	N	Standard- abweichung	Signifikanz p (2-seitig)
LGAS	Strain Rate peak E (1/s) TDI	0,861891	119	0,7496250	0,070
	Strain Rate peak E (1/s) 2DS	0,719076	119	0,4689548	
	Strain Rate peak A (1/s) TDI	0,606041	98	0,5369016	0,760
	Strain Rate peak A (1/s) 2DS	0,587755	98	0,3756576	
AS	Strain Rate peak E (1/s) TDI	0,794631	149	0,6993320	0,017
	Strain Rate peak E (1/s) 2DS	0,940201	149	0,6106404	
	Strain Rate peak A (1/s) TDI	1,235471	138	0,6086127	0,410
	Strain Rate peak A (1/s) 2DS	1,191014	138	0,5931092	
Pro- banden	Strain Rate peak E (1/s) TDI	1,429770	161	0,5800505	0,831
	Strain Rate peak E (1/s) 2DS	1,442671	161	0,5810677	
	Strain Rate peak A (1/s) TDI	1,396887	159	0,6097457	0,719
	Strain Rate peak A (1/s) 2DS	1,413836	159	0,5061793	

Tabelle 6: Vergleich Speckle Tracking und Tissue Doppler Imaging anhand der longitudinalen Strain Rate unter Ruhebedingungen (Strain Rate peak E = frühe Diastole, Strain Rate peak A = späte Diastole)

In der Gruppe der Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose zeigte sich für die longitudinale SRA mit $p = 0,410$ ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Anders verhält es sich mit der Strain Rate Peak E. Hier war ein Unterschied der gemessenen Werte zu verzeichnen.

Da es TDI Messungen in circumferentieller Funktion nicht (Oxborough et al. 2009) und in radialer Funktion in der vorliegenden Studie nur in zwei Segmenten gibt, ist ein Vergleich bei Ersterem nicht möglich und bei Zweitem wissenschaftlich nicht sinnvoll. Bei maximal zwei Messpunkten pro Patient in der radialen Richtung wäre in dieser Studie eine fundierte Aussage nicht vertretbar.

8.3. Vergleich der präoperativen regionalen Myokardfunktion zwischen LGAS, AS und Probanden unter Ruhebedingungen

Die TDI-Auswertung erfolgte, wie im Abschnitt 5.1. und 8.2. bereits beschrieben nur in longitudinaler und radialer Richtung.

2DS gibt es in allen drei Richtungen, jedoch nicht für den rechten Ventrikel.

Im 2D Speckle Tracking Verfahren ist zu erkennen, dass vor allem die Strain und die systolische Strain Rate in der longitudinalen Funktion über alle Herzwände signifikant unterschiedlich ist, sowohl zwischen LGAS und AS als auch zwischen den Low gradient Aortenklappenstenose Patienten und den Probanden.

Dies ist auch in den Diagrammen 6 bis 8 ersichtlich.

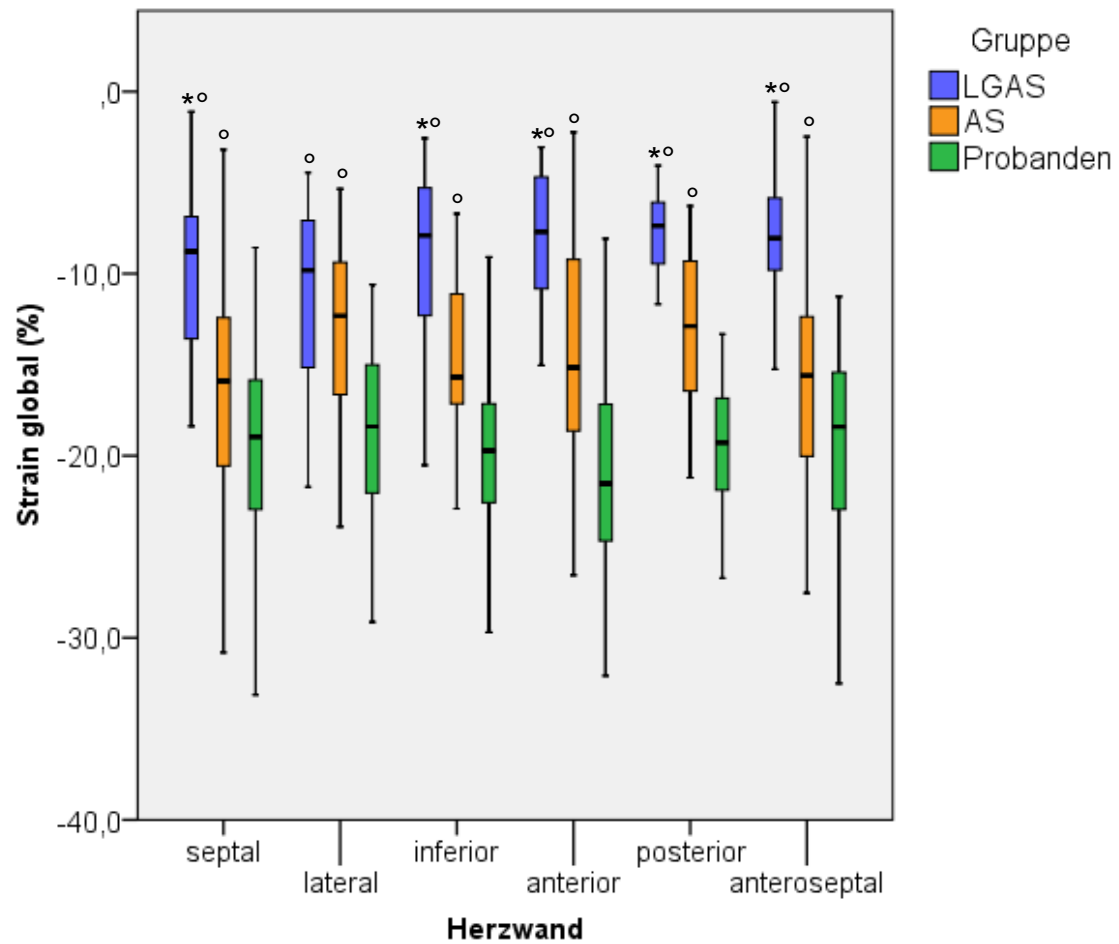


Diagramm 6: Vergleich der mit 2DS gewonnenen longitudinalen mittleren Strain global für alle linksventrikulären Herzwände in Ruhe präoperativ. * $p < 0,05$ im Vergleich zu AS und ° $p < 0,05$ im Vergleich zu Probanden

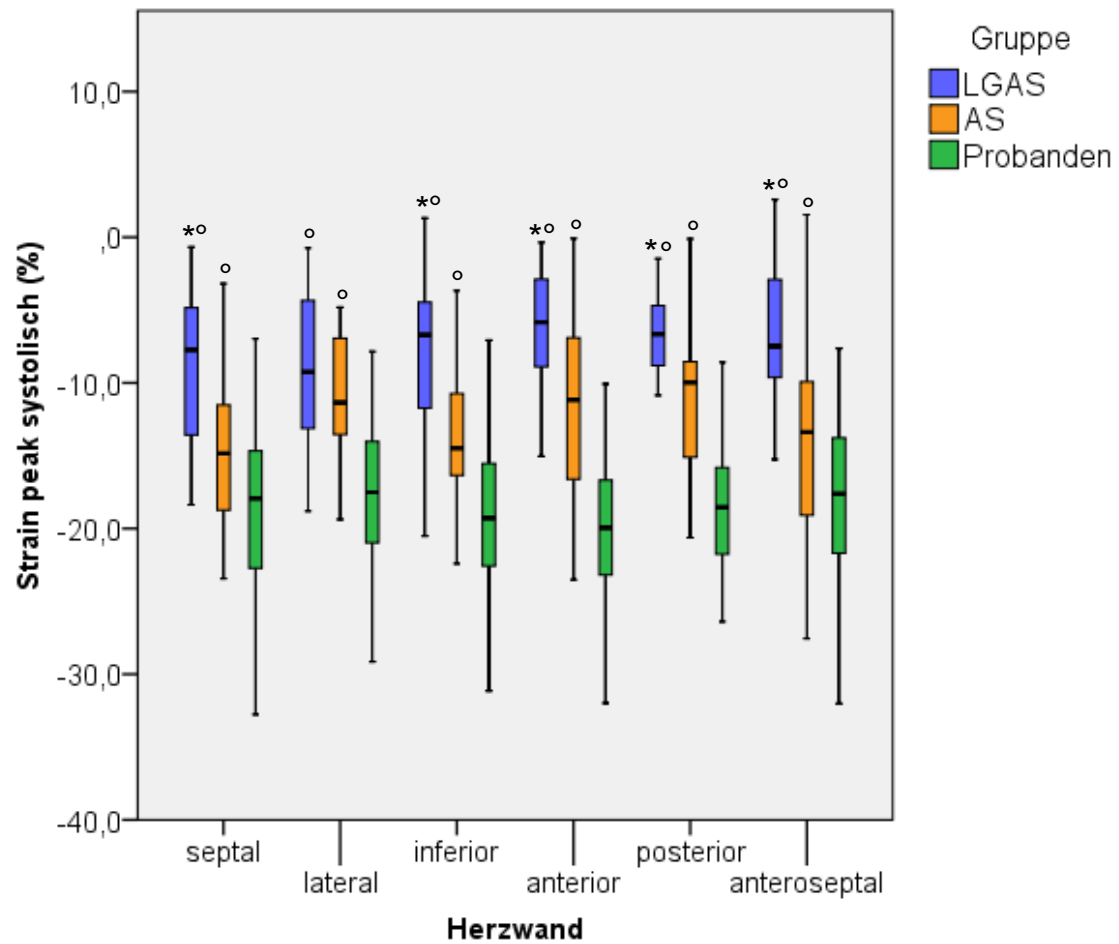


Diagramm 7: Vergleich der mit 2DS gewonnenen longitudinalen mittleren systolischen Strain für alle linksventrikulären Herzwände in Ruhe präoperativ. * $p < 0,05$ im Vergleich zu AS und ° $p < 0,05$ im Vergleich zu Probanden

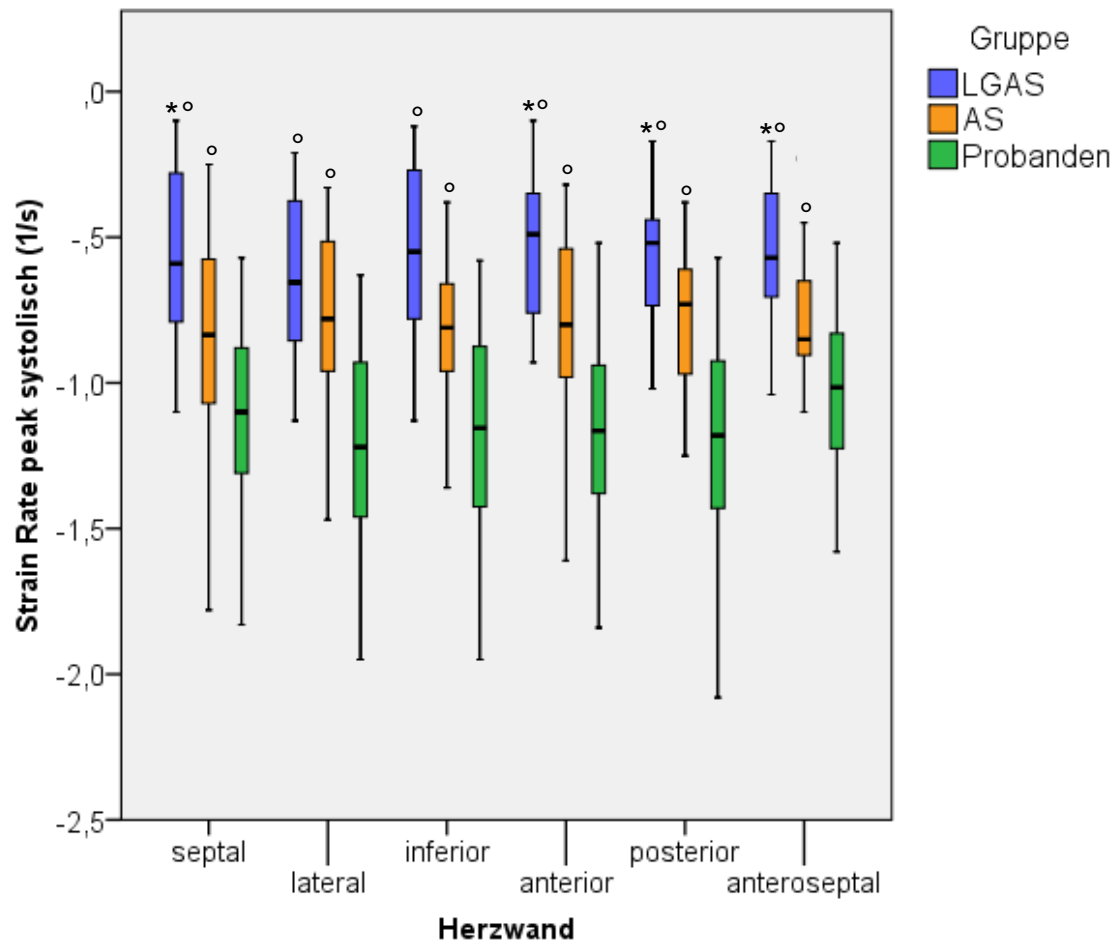


Diagramm 8: Vergleich der mit 2DS gewonnenen longitudinalen mittleren systolischen Strain Rate für alle linksventrikulären Herzwände in Ruhe präoperativ. * p < 0,05 im Vergleich zu AS und ° p < 0,05 im Vergleich zu Probanden

Es zeigen sich allerdings auch Ausnahmen. Lateral sind Strain global, Strain systolisch sowie SRS lediglich für den Vergleich zwischen LGAS und Probanden signifikant. Gleiches gilt für die Strain Rate systolisch der inferioren Herzwand.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und den Probanden besteht in allen Herzwänden.

Bei den oben beschriebenen Ergebnissen ist es unerheblich, ob die Auswertung der Strain und Strain Rate mit Hilfe von 2D Speckle Tracking oder Tissue Doppler Imaging erfolgte. Auch im TDI ist in der longitudinalen Funktion über fast allen Herzwänden ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen zu finden. Doch auch hier finden sich Sonderfälle. So zeigt sich in der lateralen Herzwand die Signifikanz sowohl für die Strain als auch für die Strain Rate nur im Vergleich LGAS – Probanden, nicht zwischen den Patientengruppen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und den Probanden besteht in der septalen, lateralen, inferioren und anterioren Strain und Strain Rate. Bei der rechtsventrikulären Wand ist eine signifikante Verschiedenheit nur bei Strain Rate peak E und Strain Rate peak A zu finden. Strain global, Strain systolisch und die SRS sind nicht signifikant verschieden zwischen AS und den Probanden.

Eine grafische Darstellung dieser Zusammenhänge ist in den Diagrammen 9 und 10 zu sehen.

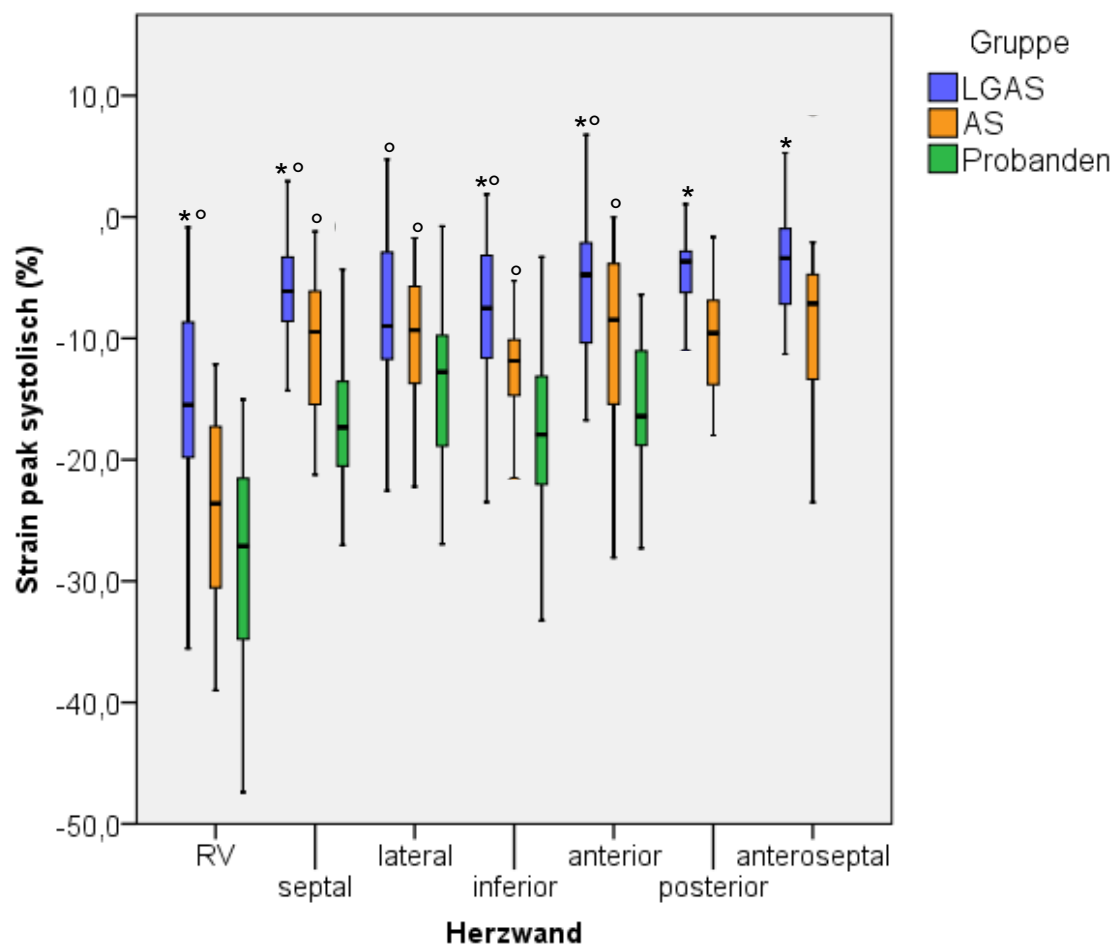


Diagramm 9: Vergleich der mit TDI gewonnenen longitudinalen mittleren Strain global für alle Herzwände in Ruhe präoperativ. * $p < 0,05$ im Vergleich zu AS und ° $p < 0,05$ im Vergleich zu Probanden

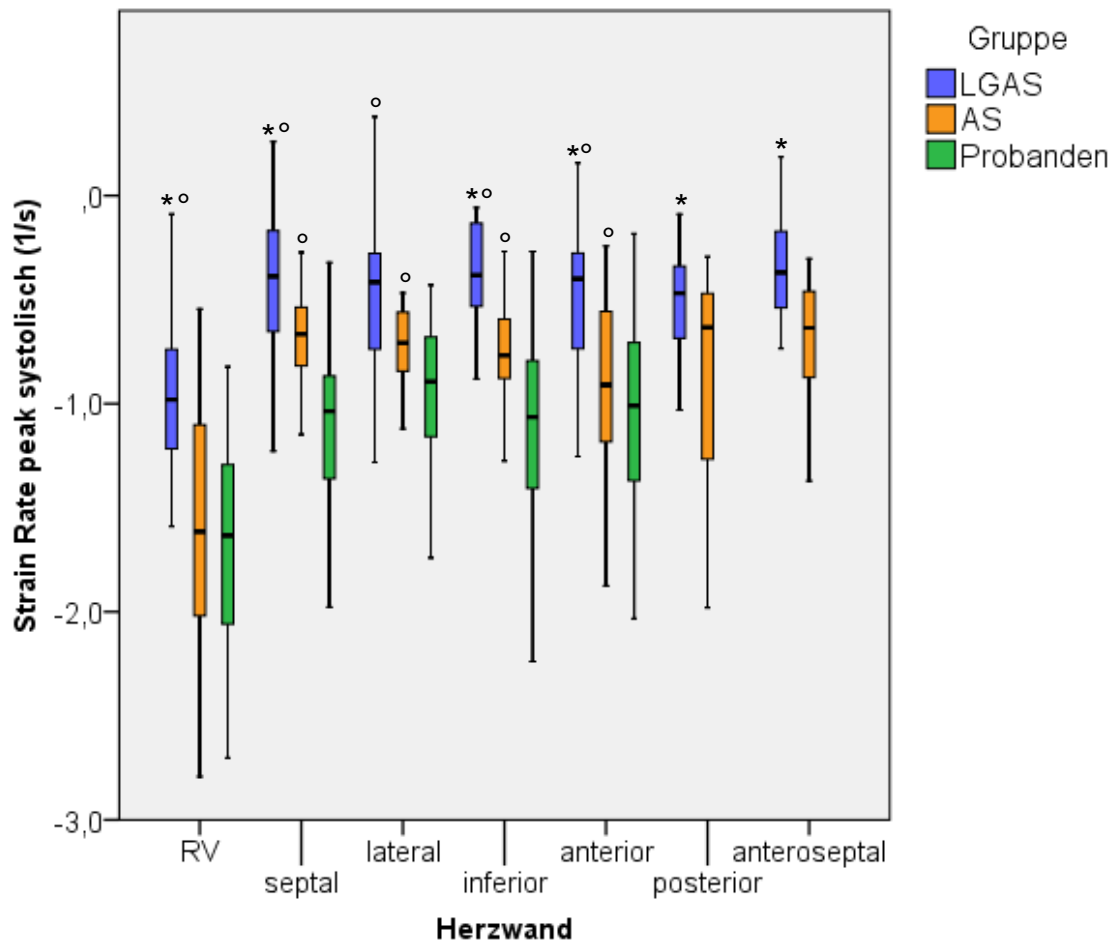


Diagramm 10: Vergleich der mit TDI gewonnenen longitudinalen mittleren systolischen Strain Rate für alle Herzwände in Ruhe präoperativ. * p < 0,05 im Vergleich zu AS und ° p < 0,05 im Vergleich zu Probanden

SRE zeigte im 2DS lateral, inferior und posterior signifikante Unterschiede zwischen LGAS und Probanden sowie zwischen AS und Probanden. Septal und anteroseptal zusätzlich noch eine Signifikanz zwischen LGAS und AS.

Anders bei den TDI-Auswertungen. Hier zeigt sich für SRE ein eher uneinheitliches Bild. Septal, inferior und anterior ergeben sich Signifikanzen zwischen der jeweiligen Patientengruppe und den Probanden. Lateral ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied der SRE zwischen den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und den Probanden.

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse zeigt der Boxplot in Diagramm 11 (2DS) und 12 (TDI).

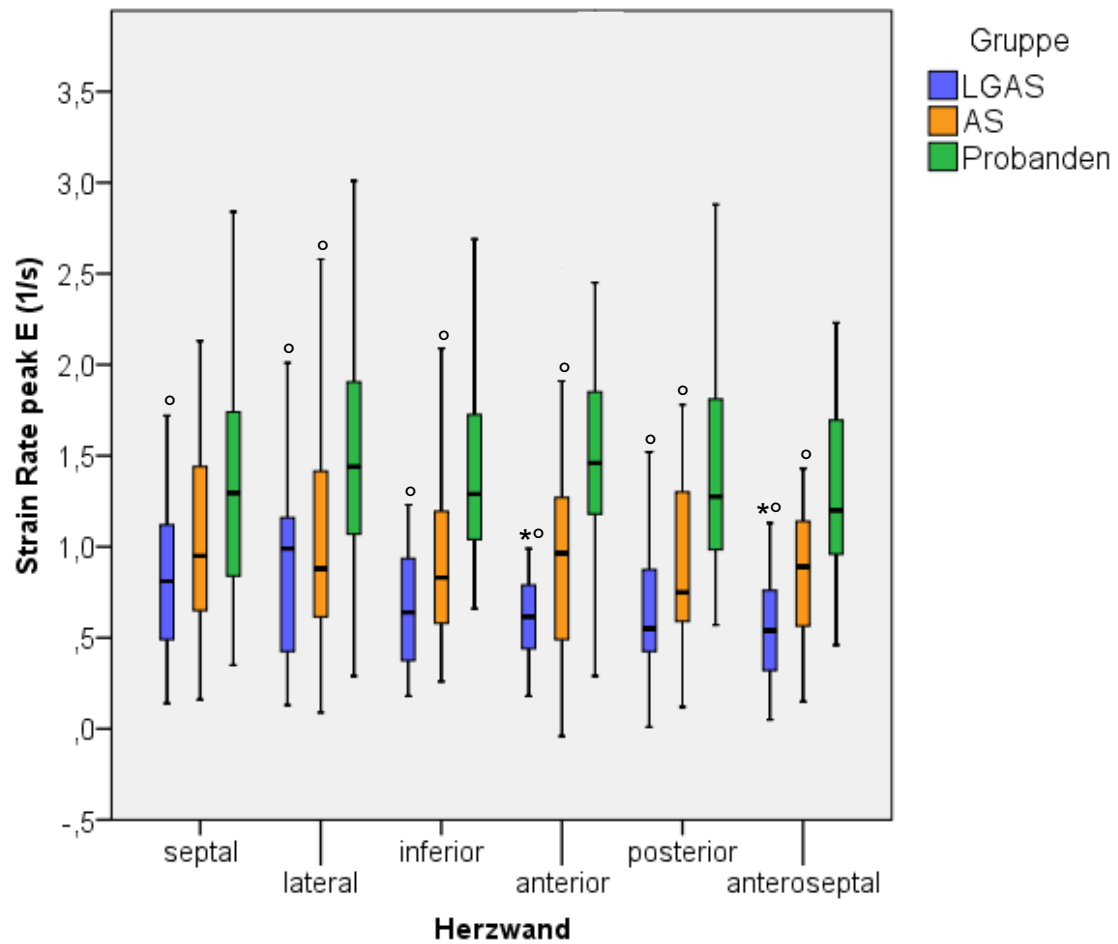


Diagramm 11: Vergleich der mit 2DS gewonnenen longitudinalen mittleren Strain Rate peak E über den linksventrikulären Herzwänden in Ruhe präoperativ.
 ° $p < 0,05$ im Vergleich zu Probanden, * $p < 0,05$ im Vergleich zu AS

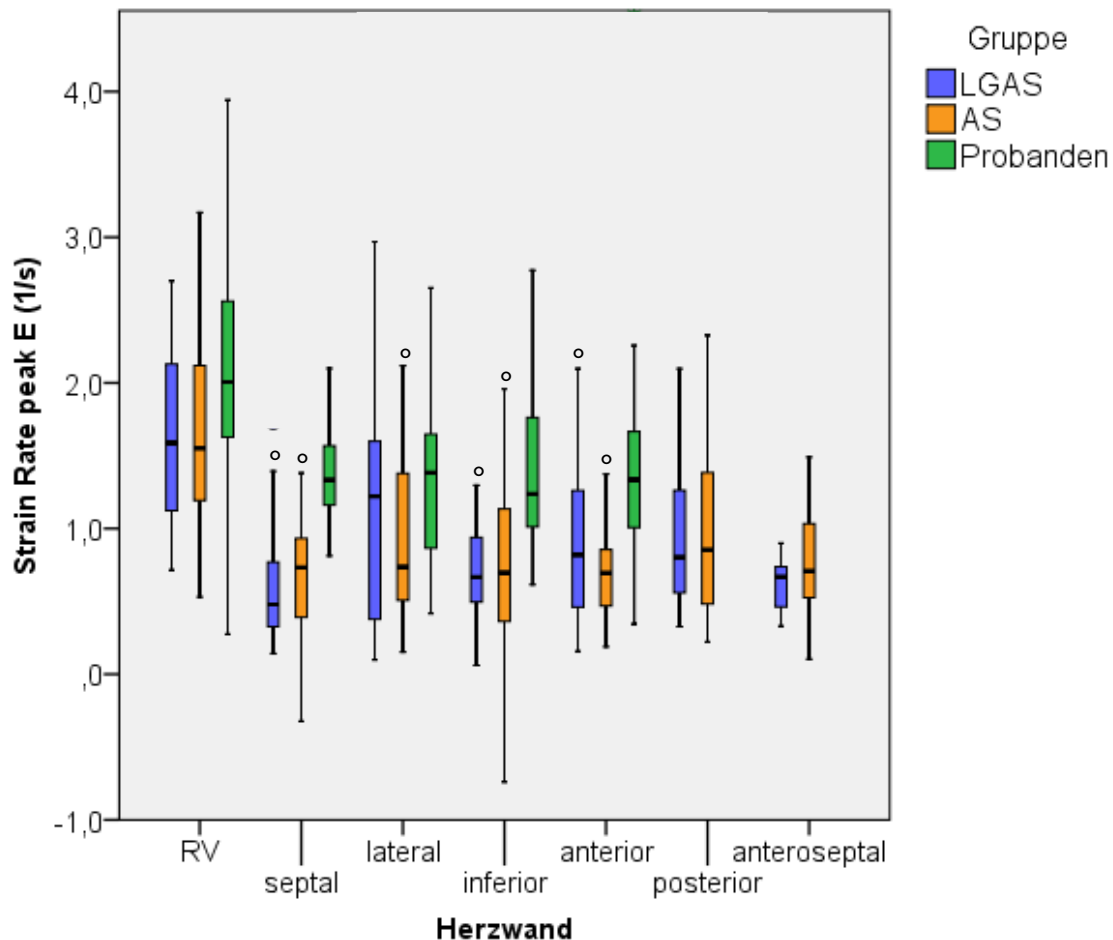


Diagramm 12: Vergleich der mit TDI gewonnenen longitudinalen mittleren Strain Rate peak E über allen Herzwänden in Ruhe präoperativ. ° $p < 0,05$ im Vergleich zu Probanden

Betrachtet man die radiale Richtung ergeben sich andere Ergebnisse.

So ist im TDI für Segment 4 (siehe Abbildung 17) und 10 (parasternal lange Achse) lediglich bei SRA zwischen den Patientengruppen ein signifikanter Unterschied zu finden. Zwischen den Probanden und der LGAS Gruppe zeigen sich Signifikanzen in der Strain sowie SRE für Segment 4 und in allen Strain und SR Werten für Segment 10. Im Vergleich Probanden / AS finden sich signifikante Unterschiede nur bei SRS und SRE für Segment 10 und keine Signifikanzen für Segment 4.

Im 2D Speckle Tracking gibt es die radiale Richtung nur für die parasternal kurze Achse in der Mitralklappen- und Papillarmuskelebene (Vergleich Seite 28).

Für die Mitralklappenebene ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen genauso wie zwischen LGAS und Probanden in der Strain sowie SRS und SRA. Die Strain Rate peak E weist lediglich eine Signifikanz zwischen

LGAS und Probanden auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Probanden und den AS Patienten gab es nur in SRE.

In der Papillarmuskelebene zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

Die Strain ist sowohl zwischen den Patientengruppen als auch von den LGAS bzw. AS zu Probanden signifikant verschieden. Die Strain Rate zeigt ebenfalls Signifikanzen zwischen den Patientengruppen. Systolisch und Peak A kommt noch ein Unterschied zwischen den Probanden und den LGAS Patienten hinzu. Hingegen weist SRE eine signifikante Abweichung zwischen den Probanden und den AS Patienten auf.

8.4. Vergleich der präoperativen Myokardfunktion in Ruhe und unter Dobutamingabe bei LGAS

Der Vergleich erfolgte zwischen den Aufnahmen unter Ruhebedingungen und den Aufnahmen unter der für den Patienten maximalen Dobutaminkonzentration (in der Regel 20 ml/h/kg KG).

Die Veränderung der Strain und Strain Rate in longitudinaler Richtung sind in Tabelle 7 für das Gewebedopplerverfahren und in Tabelle 8 für das 2D Speckle Tracking Verfahren dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass in beiden Geschlechtern und unabhängig vom Auswertverfahren Strain und Strain Rate unter Dobutaminstimulation in negativer Richtung zunehmen.

Im TDI zeigen die weiblichen Patienten weniger negative Strain und SR peak systolisch bzw. geringere SR peak E und SR peak A Ausgangswerte und höhere Standardabweichungen. Dafür ist der negative Anstieg unter Dobutamin bei den Strainwerten höher im Vergleich zu den männlichen Patienten. Die Veränderung der Strain Rate ist in beiden Geschlechtern etwa identisch.

Anders bei den Resultaten, welche mit 2D Speckle Tracking erhältlich waren.

Hier zeigen die Frauen negativere Ruhe-Strain und systolische Strain Rate Werte bzw. höhere Ergebnisse für SRE und SRA. Jedoch sind die Standardabweichungen bei den männlichen Patienten unter Ruhebedingungen generell geringer als bei den

Frauen. Unter Dobutamin gilt dies lediglich noch für die Strain global und die Strain Rate peak A.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei beiden Geschlechtern sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Dobutamininfusion unter 40 %. Ein Vergleich der Mittelwerte zwischen Männern und Frauen bzw. zwischen Ruhe und der maximalen Dobutaminkonzentration (20G) ist in Diagramm 13 dargestellt.

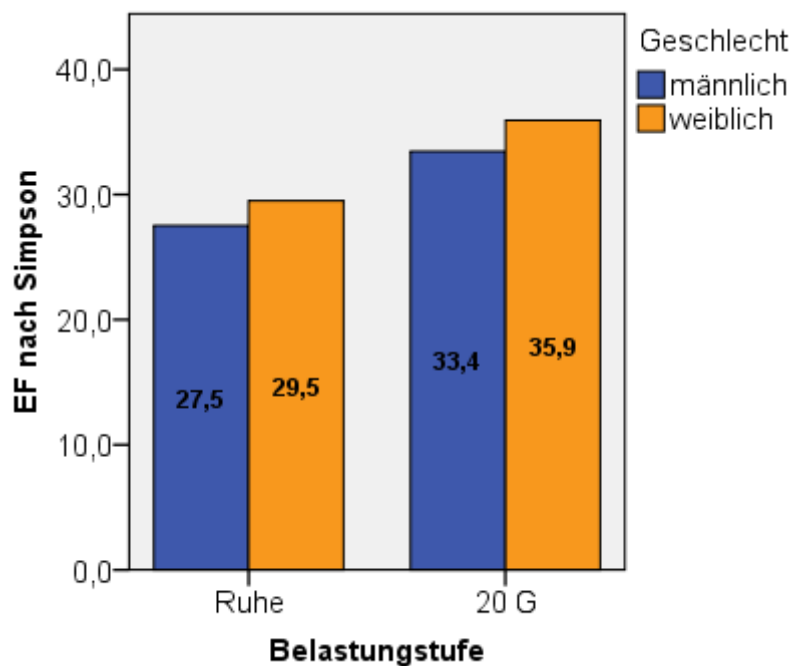


Diagramm 13: Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Mittelwerte in Prozent) in Ruhe und unter Dobutamingabe, geschlechtergetrennt

Belastungs- stufe	Geschlecht		Strain global (%)	Strain peak systolisch (%)	SRS (1/s)	SRE (1/s)	SRA (1/s)
Ruhe	männlich	Mittelwert	-9,7945	-8,1070	-0,5616	1,1816	0,7943
		N	116	116	116	111	77
		Standard- abweichung	7,3564	7,7703	0,4491	0,8522	0,82335
	weiblich	Mittelwert	-7,5500	-4,8364	-0,3855	0,6912	0,6784
		N	55	55	55	55	53
		Standard- abweichung	6,2105	7,8880	0,3388	0,4748	0,5751
20G	männlich	Mittelwert	-11,1014	-9,1424	-0,7687	1,3305	1,2236
		N	112	112	112	109	81
		Standard- abweichung	6,1596	6,6420	0,5248	0,9202	0,9114
	weiblich	Mittelwert	-9,4559	-6,1342	-0,5934	0,8715	1,0758
		N	46	46	46	46	46
		Standard- abweichung	6,2168	9,9118	0,4072	0,6508	0,8901

Tabelle 7: Vergleich der longitudinalen Strain und Strain Rate unter Ruhebedingungen und Dobutamingabe (Werte mit TDI ermittelt)

Belastungs- stufe	Geschlecht		Strain global (%)	Strain peak systolisch (%)	SRS (1/s)	SRE (1/s)	SRA (1/s)
Ruhe	männlich	Mittelwert	-8,5641	-7,1624	-0,5634	0,7032	0,5395
		N	101	101	101	101	85
		Standard- abweichung	3,7851	4,5740	0,3274	0,4195	0,3152
	weiblich	Mittelwert	-9,9359	-8,6190	-0,6677	0,7947	0,6195
		N	44	44	44	44	44
		Standard- abweichung	5,7091	6,0631	0,3629	0,5097	0,4797
20G	männlich	Mittelwert	-9,1042	-7,2755	-0,8572	0,7826	0,7994
		N	102	102	102	102	85
		Standard- abweichung	4,9723	6,0280	0,4567	0,7078	0,5058
	weiblich	Mittelwert	-11,5987	-10,7607	-0,8839	0,8931	0,8704
		N	41	41	41	41	41
		Standard- abweichung	5,2002	5,4609	0,3684	0,3241	0,5374

Tabelle 8: Vergleich der longitudinalen Strain und Strain Rate unter Ruhebedingungen und Dobutamingabe (Werte mit 2DS ermittelt)

Eine genauere Betrachtung der Strain und Strain Rate Daten der zwei verstorbenen LGAS Patienten (siehe Diagramm 14 und 15) zeigte, dass sich die systolische Strain unter Ruhebedingungen zwischen -5,8 % bei LGAS 2 und -8,7 % bei den überlebenden LGAS bewegt. Die SRS liegt bei LGAS 1 und 2 im Bereich von etwa $-0,46 \text{ s}^{-1}$ und bei der Vergleichsgruppe bei ca. $-0,59 \text{ s}^{-1}$. Die frühdiastolische Strain Rate peak E liegt bei LGAS 1 mit $1,31 \text{ s}^{-1}$ am höchsten und bei LGAS 2 mit $1,01$ am niedrigsten. Die Gruppe der überlebenden LGAS zeigt mit einem Wert von $\text{SRE} = 1,20 \text{ s}^{-1}$ ein Ergebnis zwischen diesen beiden.

Unter Dobutamininfusion nehmen in allen drei Fallgruppen nicht nur Strain sondern auch Strain Rate zu. Eine Ausnahme bildet SRE bei LGAS 1, diese nimmt unter Dobutamingabe ab. Auffällig ist außerdem, dass sowohl bei LGAS 1 als auch bei LGAS 2 die systolische Strain wesentlich mehr zunimmt (negativer wird), als bei der Gruppe der überlebenden LGAS. So findet sich bei LGAS 1 eine absolute Zunahme der Strain um -1,88 %, bei LGAS 2 von -1,58 % und bei den überlebenden LGAS im Mittel nur eine absolute Zunahme von -0,87 %.

Genaue Messwerte zur Beurteilung der Aortenklappe sind Tabelle 9 zu entnehmen.

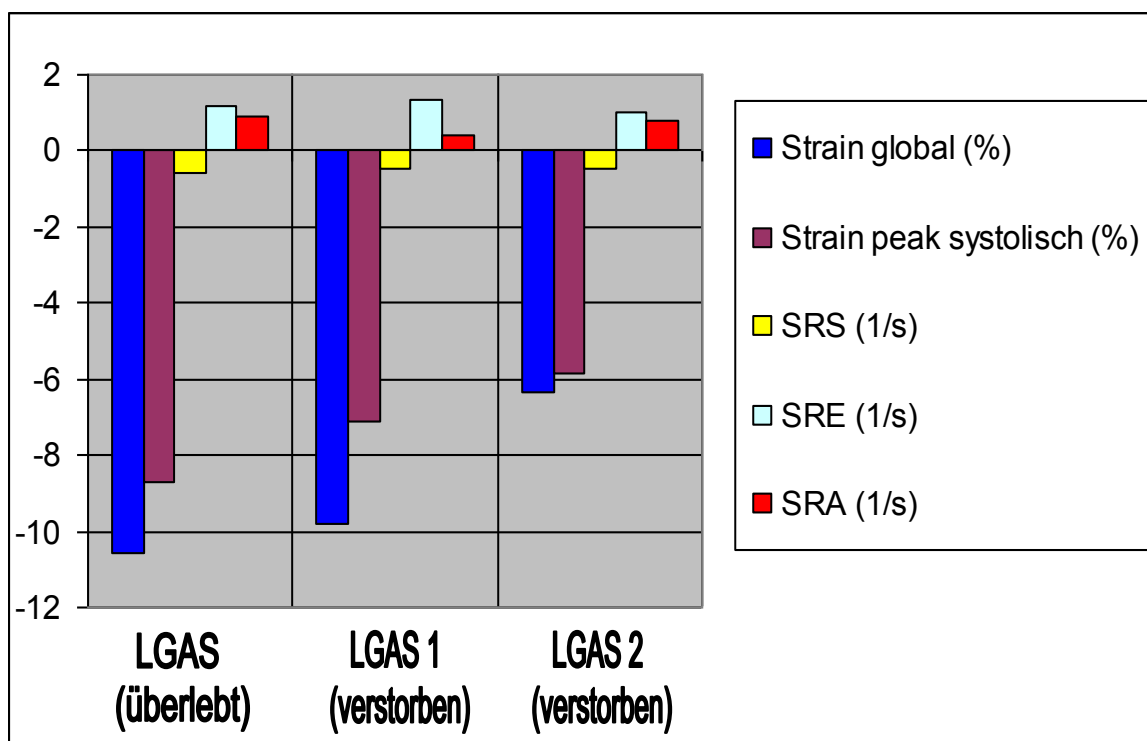


Diagramm 14: Vergleich der longitudinalen Strain und Strain Rate unter Ruhebedingungen zwischen den überlebenden LGAS Patienten (LGAS Gesamt) und den beiden Verstorbenen (LGAS 1 und LGAS 2), Werte durch TDI gemessen

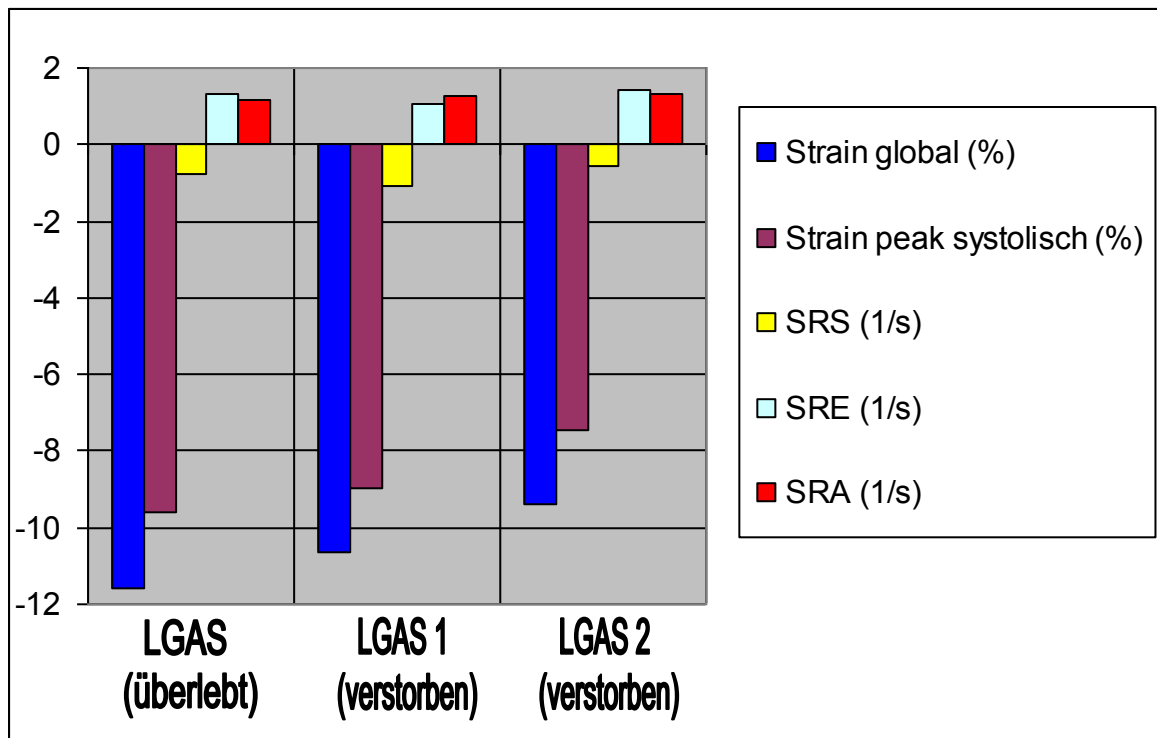


Diagramm 15: Vergleich der longitudinalen Strain und Strain Rate unter Dobutamin zwischen den überlebenden LGAS Patienten (LGAS Gesamt) und den beiden Verstorbenen (LGAS 1 und LGAS 2), Werte durch TDI gemessen

			LGAS Gesamt Mittelwert	LGAS 1 (verstorben)	LGAS 2 (verstorben)
Belastungsstufe	Ruhe	AVA_Doppler (cm ²)	0,8200	0,6000	0,7000
		AV_Vmax (m/s)	3,3180	2,9900	3,9000
		AV_Vmean (m/s)	2,5060	2,2000	2,9000
		AV_PGmax (mm Hg)	44,8340	35,7600	60,7500
		AV_PGmean (mm Hg)	28,5170	21,8000	38,3600
		EF nach Simpson	28,2	22,0	26,0
	20G	AVA_Doppler (cm ²)	0,7700	0,7000	0,4000
		AV_Vmax (m/s)	4,0350	3,2800	4,7500
		AV_Vmean (m/s)	3,0480	2,4900	3,5800
		AV_PGmax (mm Hg)	66,4820	43,0000	90,4300
		AV_PGmean (mm Hg)	41,9480	27,4900	56,0200
		EF nach Simpson	33,4	27,0	30,0

Tabelle 9: Vergleich der Aortenklappendaten und EF der überlebenden LGAS Patienten und den Verstorbenen unter Ruhebedingungen und Dobutamininfusion (20G)

8.5. Vergleich der prä- und postoperativen Myokardfunktion

Wie unter anderem unter Punkt 6 beschrieben, konnten aus der Gruppe 1 und 2 insgesamt 10 Patienten etwa drei Monate nach erfolgtem Aortenklappenersatz nachuntersucht werden.

8.5.1. Globale Myokardfunktion

Ein Vergleich der longitudinalen globalen Myokardfunktion anhand der Strain und Strain Rate Werte, welche mit 2D Speckle Tracking unter Ruhebedingungen gewonnen wurden, ist in Tabelle 10 zu finden.

Es ist ersichtlich, dass sich in beiden Gruppen (LGAS und AS) die Myokardfunktion postoperativ verbessert. So nimmt die Strain global bei den LGAS Patienten um 2,25 % absolut zu, bei den Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose sind es 3,13 %. Ähnliche Werte zeigen sich in der systolischen Strain. Diese steigt in der LGAS Gruppe um 2,10 % und in der AS Gruppe um 3,93 % an. Das bedeutet eine relative Strain global Zunahme von 25,05 % bei den LGAS und um 21,16 % bei den AS.

Die Strain Rate peak systolisch steigt relativ um 43,74 % in der Gruppe der LGAS Patienten und um 31,74 % in der Gruppe der AS Patienten. Um 23,28 % (LGAS) bzw. 44,90 % (AS) nimmt die SRE relativ zu. Insgesamt ist postoperativ eindeutig ein Trend in Richtung der Werte der Probanden zu erkennen.

Außerdem wird gezeigt, dass die verminderte Myokardfunktion der Patienten mit einer Low gradient Aortenklappenstenose im Vergleich zu den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose postoperativ bestehen bleibt und (noch) nicht aufgeholt wurde. Allerdings nimmt sowohl die Strain global als auch die SRS (siehe oben) in der Gruppe der LGAS relativ betrachtet etwas mehr zu als in der Gruppe der AS.

		Gruppe		
		LGAS	AS	Probanden
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Strain global (%)	Ruhe	-8,9804	-14,7659	-19,7058
	FollowUp	-11,2300	-17,8900	-
Strain systolisch (%)	Ruhe	-7,6045	-13,0109	-18,7807
	FollowUp	-9,7083	-16,9385	-
SRS (1/s)	Ruhe	-0,5951	-0,8339	-1,1789
	FollowUp	-0,8554	-1,0986	-
SRE (1/s)	Ruhe	0,7310	0,9841	1,4719
	FollowUp	0,9012	1,4260	-
SRA (1/s)	Ruhe	0,5668	1,1197	1,3754
	FollowUp	0,6994	0,8153	-

Tabelle 10: Vergleich der prä- (Ruhe) und postoperativen (FollowUp) Strain bzw. Strain Rate am Beispiel 2DS longitudinale Funktion

8.5.2. Regionale Myokardfunktion

Im Einzelnen zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den Segmenten bzw. Herzwänden. Die genaue Differenzierung ist in Diagramm 16 und 17 zu finden.

Sowohl in der Gruppe der LGAS als auch der AS Patienten zeigte sich im Mittel die höchste Zunahme von Strain global und Strain peak systolisch sowie Strain Rate peak systolisch und Strain Rate peak E anteroseptal und hier vor allem Segment 1. Außerdem nehmen einzelne Segmente der LGAS Gruppe im Mittel um bis zu 320 % zu. Bei den AS Patienten liegt die maximale Zunahme bei 150 %.

In Gruppe 2, den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose zeigte sich noch eine signifikante Zunahme von Strain global, Strain peak systolisch, SRS und SRE von Segment 16.

Des Weiteren fiel auf, dass bei der AS gehäuft die Strain Rate peak A präoperativ höher lag als postoperativ.

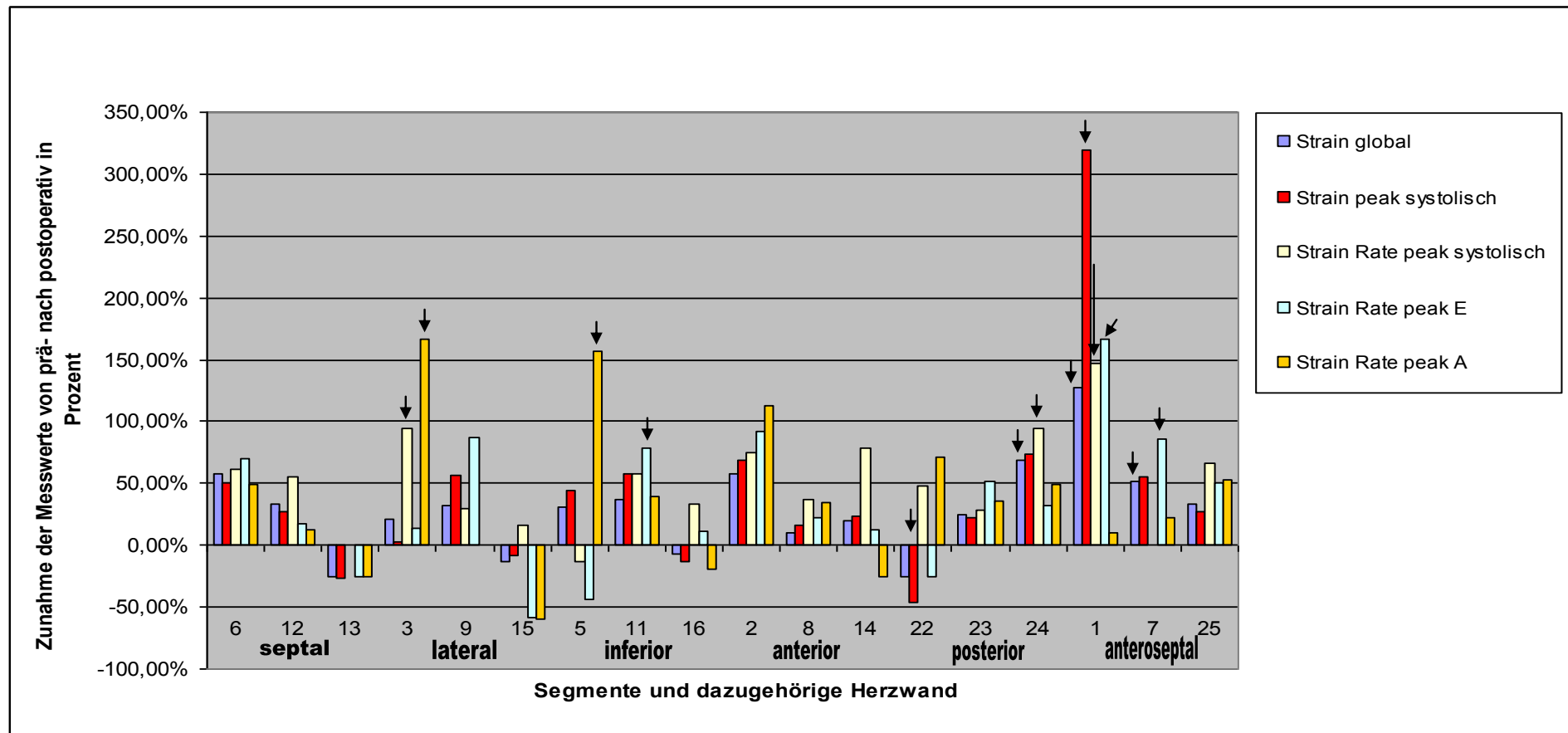


Diagramm 16: regionale Myokardfunktion der LGAS-Patienten (Mittelwerte), Zunahme von Strain und Strain Rate von prä- auf postoperativ;
Pfeile definieren einen signifikanten Unterschied zwischen präoperativ und Nachuntersuchung

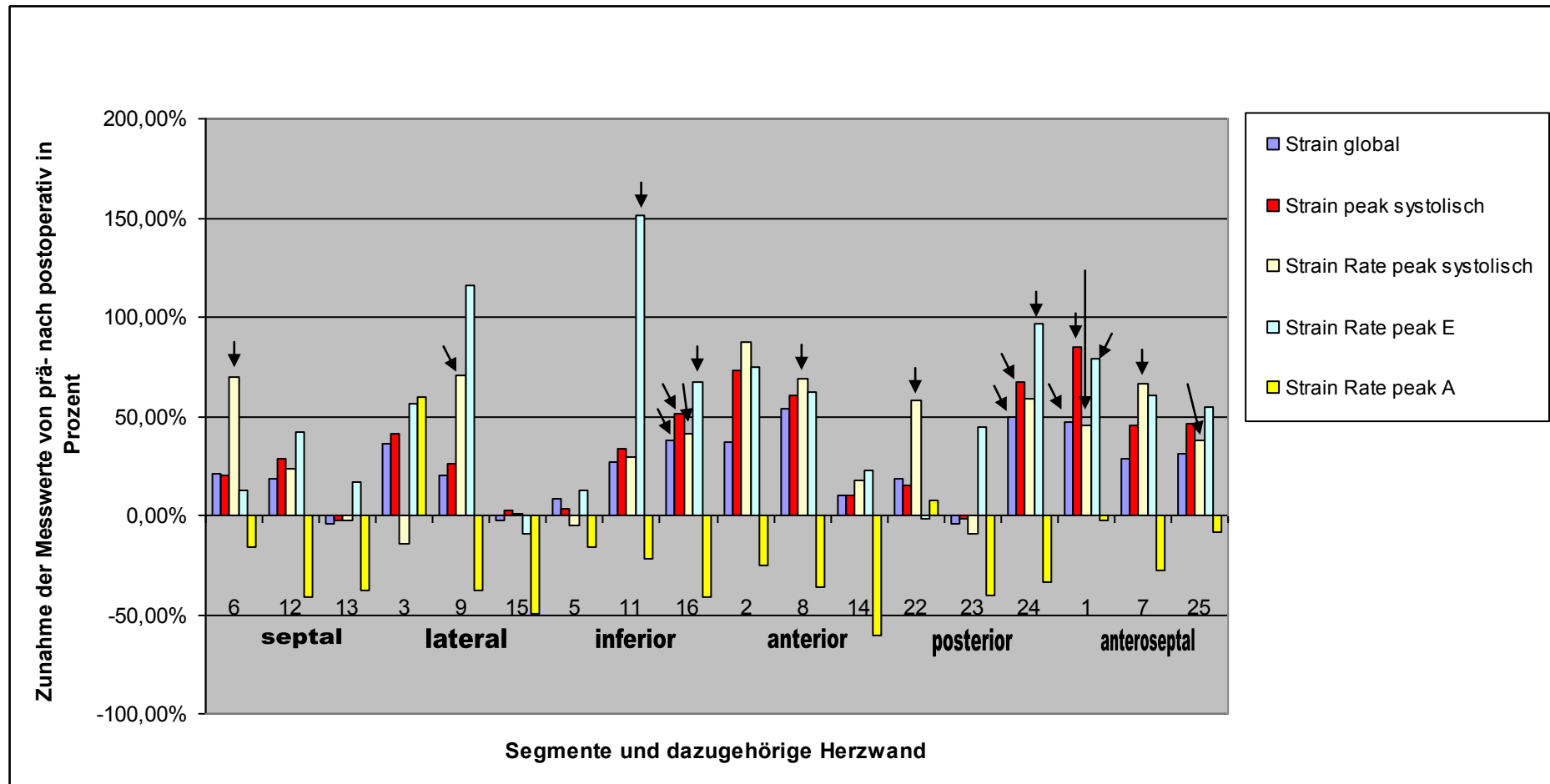


Diagramm 17: regionale Myokardfunktion der AS-Patienten (Mittelwerte), Zunahme von Strain und Strain Rate von prä- auf postoperativ
Pfeile definieren einen signifikanten Unterschied zwischen präoperativ und Nachuntersuchung

9. Ergebnisdiskussion

In Anlehnung an die auf Seite 14 gestellten Fragen, konnten unterschiedliche Ergebnisse ermittelt werden. Grundsätzlich können folgende Hauptaussagen getroffen werden:

1. Die regionale Myokardfunktion unterscheidet sich zwischen allen drei Gruppen hauptsächlich in der globalen und systolischen Strain sowie der systolischen Strain Rate, beide in der longitudinalen Funktion.
2. Es konnten bisher keine prädiktiven Werte für 2DS oder TDI festgestellt werden.
3. 2D Speckle Tracking und Tissue Doppler Imaging führen nicht immer zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Winkelabhängigkeit des TDI und die große Abhängigkeit des 2DS von der 2D-Bildqualität sind nur zwei Gründe dafür.
4. Longitudinale systolische Strain und longitudinale systolische Strain Rate verhalten sich umgekehrt proportional zur Symptomstärke – je höher die NYHA-Klasse bzw. das CCS-Stadium, desto geringer (weniger Negativ) fallen die Deformationsparameter aus.
5. Postoperativ zeigt sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der Strain und Strain Rate. Der präoperativ bestehende Unterschied zwischen LGAS und AS sowie zwischen AS und Probanden bleibt überwiegend auch postoperativ erhalten.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden etwas genauer diskutiert.

9.1. Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Strain sowie Strain Rate

Wie bereits mehrfach in Studien dargestellt wurde, treten die Symptome einer Aortenklappenstenose meist spät auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich die meisten Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Unbehandelt mindert die symptomatische Aortenklappenstenose nicht nur die Lebensqualität sondern auch insbesondere die Lebenserwartung (siehe 2.3.).

Korreliert man die Hauptsymptome der Stenose mit den Strain und Strain Rate Werten zeigt sich meist ein Trend zu schlechteren Deformationsparametern mit zunehmender Symptomschwere. Die Diagramme 2 und vor allem 4 geben Anlass zu der Vermutung, dass bei nur geringer Symptomausprägung oder vielleicht noch subjektiv völliger Gesundheit, die systolische Strain und systolische Strain Rate bereits einen gesteigerten Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig verminderten Angebot bzw. eine beginnende linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie anzeigen. In beiden Graphen zeigt sich eine kleine Gruppe an asymptomatischen Menschen, welche trotzdem tendenziell geringere longitudinale systolische Strain bzw. Strain Rate Werte aufweisen.

Um diese Vermutung überprüfen zu können, wäre allerdings eine Folgestudie mit einem größeren Patientenkollektiv aus Risikopatienten (Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose) und engmaschigen Kontrolluntersuchungen notwendig.

9.2. Vergleich von 2D Speckle Tracking und Gewebedopplerverfahren

Der Vergleich von 2D Speckle Tracking und Tissue Doppler Imaging zeigt, dass beide Verfahren eher zu unterschiedlichen longitudinalen Strain und longitudinal systolischen Strain Rate Ergebnissen führen. Eine Variabilität durch verschiedene auswertende Personen kann dabei ausgeschlossen werden (siehe auch Punkt 7).

Ng et al. erhielt in einer Studie zum Vergleich der Velocity gemessen mit TDI und 2DS ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse für beide Messverfahren und führte diese unter anderem auf die Winkelabhängigkeit des TDI's (im Gegensatz zum 2DS) zurück. (Ng et al. 2008)

Außerdem zeigt sich, dass die longitudinalen Strain und SRS Messwerte mit dem 2D Speckle Tracking Verfahren im Allgemeinen tendenziell höher liegen als die des Gewebedopplerverfahrens. Im speziellen trifft es in der vorliegenden Studie beim Vergleich der LGAS Patienten untereinander nur auf weibliche Patienten zu.

Demgegenüber steht ein genereller Trend zu geringeren Standardabweichungen bei 2DS im Vergleich zu TDI.

Die allgemeine Tendenz zu höheren 2DS Werten ist im Diagramm 5 bzw. unter Punkt 8.1. nicht mehr zu finden. Dies lässt vermuten, dass die dargestellte Signifikanz vor allem auf die relativ hohe Segmentanzahl zurückzuführen ist. Werden

die Patienten also einzeln betrachtet, so ist in den meisten Fällen kein signifikanter Unterschied zwischen 2DS und TDI zu finden.

Andererseits jedoch gibt es auch in dieser Studie Fälle, in denen beide Messverfahren erheblich voneinander abweichende in folgendem Beispiel sogar gegensätzliche Ergebnisse liefern. So ist in den Diagrammen 14 und 15 nur die TDI Messung dargestellt. Die Auswertung mit Hilfe des 2D Speckle Tracking zeigt für LGAS 1 zum Teil einen gegenteiligen Verlauf, nämlich eine Abnahme der Strain (sowohl systolisch als auch global) unter Dobutamingabe (im Gegensatz zu der dargestellten Zunahme in negativer Richtung im TDI-Auswertverfahren):

	Belastungsstufe	
	Ruhe	20 G
	Mittelwert	Mittelwert
Strain global (%) TVI	-9,8033	-10,6252
Strain peak systolisch (%) TVI	-7,1208	-8,9954
Strain global (%) 2DS	-8,4140	-6,8946
Strain peak syst (%) 2DS	-7,5190	-5,4092

Tabelle 11: Vergleich der longitudinalen Strain zwischen 2D Speckle Tracking und Tissue Doppler Imaging unter Ruhebedingungen und unter Dobutamingabe bei dem Patienten „LGAS 1“

Wie bereits unter Punkt 9.1. beschrieben, ist zu empfehlen, die Ergebnisse aufgrund des kleinen Studienkollektivs in einer Folgestudie, die über einen längeren Zeitraum von bis zu fünf Jahren eine größere Anzahl an Patienten einschließt und dadurch auf der Basis von Dauer und Menge umfangreichere statistische Daten liefert, zu validieren.

9.3. Vergleich der präoperativen regionalen Myokardfunktion zwischen LGAS, AS und Probanden unter Ruhebedingungen

Im 2DS zeigt sich für die longitudinale Strain und longitudinale systolische Strain Rate der septalen, anterioren, posterioren und anteroseptalen Herzwand regelmäßig ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen und jeweils zwischen den Patientengruppen und den Probanden.

Lateral zeigt sich die Signifikanz nur jeweils zwischen den Patientengruppen und den Probanden. Gleiches gilt für die systolische Strain Rate der inferioren Herzwand.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Auswertung mit dem Gewebedopplerverfahren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den LGAS und AS Patienten zeigt sich sowohl in der longitudinalen Strain als auch in der longitudinalen systolischen Strain Rate in allen Herzwänden. Auch hier bildet die laterale Wand eine Ausnahme. Wie im 2DS ergibt sich für die laterale Herzwand die Signifikanz nur für den Vergleich von LGAS zu Probanden und von AS zu Probanden.

Außerdem scheint die Streuung im 2DS für die LGAS Gruppe meist geringer zu sein, als in der AS Gruppe und der Gruppe der Probanden. Dies trifft vor allem auf die Strain sowie SRS und SRE in der longitudinalen Funktion zu.

In der radialen Funktion findet sich bei den Auswertungen mit 2D Speckle Tracking sowohl in der Mitralklappenebene als auch in der Papillarmuskelebene das gleiche Ergebnis. Radiale Strain, radiale systolische Strain Rate und radiale SRA zeigen eine signifikante Verschiedenheit zwischen den Patientengruppen und zwischen den Probanden und den LGAS.

Die Papillarmuskelebene des 2DS beinhaltet das mit dem Tissue Doppler Imaging ausgewerteten Segment 4. Betrachtet man also dieses Segment alleine und mit TDI, zeigt sich lediglich ein signifikanter Unterschied in der radialen SRA und nur zwischen den beiden Patientengruppen.

Dies ist auch die einzige Signifikanz zwischen LGAS und AS im Segment 10. Hingegen zeigen sich in allen radialen Strain und SR Werten signifikante Unterschiede im Vergleich Probanden / LGAS. Signifikanzen zwischen Probanden und AS sind bei der SRS und der SRE zu finden.

Somit sind vor allem die longitudinale Strain (global und systolisch) und die longitudinale systolische Strain Rate zur Diagnostik heranzuziehen. Hier zeigt sich eine Tendenz zu signifikant unterschiedlichen Werten sowohl zwischen den unterschiedlichen Aortenklappenstenose-Typen als auch zu den Probanden.

Dabei kann mit Hilfe dieser Studie bei dieser Fragestellung keines der beiden Auswertverfahren favorisiert werden.

Die radialen Ergebnisse sind aufgrund der unterschiedlichen Bildgrundlage bei beiden Verfahren nicht zu vergleichen. Jedoch zeigt sich auch hier die Tendenz sich bei der Beurteilung einer Aortenklappenstenose vor allem auf Strain und systolische Strain Rate zu stützen.

Die Strain und Strain Rate des verstorbenen AS Patienten sind außergewöhnlich niedrig und liegen eher unter dem Durchschnitt der anderen AS Patienten, zum Teil sogar unterhalb des Durchschnitts der LGAS Patienten. Auch die EF mit 44 % und der mPG mit 43 mmHg liegen nahe an der Grenze zur LGAS.

9.4. Vergleich der präoperativen Myokardfunktion in Ruhe und unter Dobutamingabe bei LGAS

2DS und TDI liefern sehr differierende Ergebnisse. Auch der unter 8.2. bzw. 9.2. gefundene Trend, dass die durch das 2D Speckle Tracking ermittelten Werte höher liegen als die mit TDI gemessenen Ergebnisse, lässt sich hier nicht generell wiederfinden. Am ehesten aber noch bei den weiblichen Patienten. Die Tendenz zu geringeren Standardabweichungen bei 2DS zeigt sich jedoch auch in diesem Vergleich.

Eine Studie von Pislaru et al. zeigte, dass die systolische SR in Sauerstoffmangelgebieten negativer wird als unter Normalbedingungen. (Pislaru et al. 2002) Dies ist auch in der Stressechokardiographie der LGAS Patienten zu beobachten. Die SRS Werte (TDI) unter Dobutamininfusion, was bei den LGAS Patienten einen potenziellen Sauerstoffmangel darstellt, liegen im Durchschnitt niedriger, also negativer als die Vergleichswerte unter Ruhebedingungen.

Bei Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion fällt auf, dass die weiblichen Patienten eher höhere Schlagvolumina aufweisen als die männlichen. Regitz-Zagrosek und Ute Seeland beschreiben in ihrem Artikel „Geschlechterunterschiede in Myokardhypertrophie und Herzinsuffizienz“ unter anderem, dass bei Frauen die systolische Funktion und damit die EF erhalten bleibt bzw. besser ist als bei den Männern. (Regitz-Zagrosek und Seeland 2011)

Die Betrachtung der Daten der verstorbenen LGAS Patienten ergab keine bedeutsamen Auffälligkeiten, welche den Tod ausgerechnet dieser Patienten erklären würde, auch nicht im Vergleich zu den Mittelwerten der überlebenden LGAS Patienten. Lediglich die EF, welche bei beiden Patienten unter Dobutamingabe zwar ansteigt, aber trotzdem unter 30 % bleibt, ist erwähnenswert. Außerdem sind beide Patienten männlich. Die Betrachtung der klinischen Symptomatik brachte eine Gemeinsamkeit: Beide Patienten hatten eine Drei-Gefäß-KHK.

In der TOPAS-Studie von Clavel et al. konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer EF unter 35 % unter Dobutaminstimulation ein schlechteres Outcome haben, als Patienten mit einer höheren linksventrikulären Ejektionsfraktion. (Clavel et al. 2008) Allerdings gibt es auch in der vorliegenden Studie Patienten (ein männlicher und ein weiblicher) mit dieser Eigenschaft ($EF < 35\%$ unter Dobutamingabe), welche zumindest den Nachuntersuchungszeitraum von drei Monaten überlebt haben.

Bei Betrachtung der Strain und Strain Rate (TDI) vergleichend zwischen den verstorbenen und überlebenden LGAS gab es keine auffälligen Gemeinsamkeiten oder Unterschiede, welche das Überleben erklären könnten. Der männliche überlebende Patient mit einem EF-Anstieg unter 35 % unter Dobutamingabe lag vor allem mit der Strain über dem LGAS Durchschnitt. Die Frau hingegen weit darunter, zumindest unter Ruhebedingungen. Unter Dobutamingabe stiegen auch ihre Werte fast auf das Durchschnittsniveau an.

Hingegen gab es hinsichtlich der Klinik einen wesentlichen Unterschied im Vergleich und zwar die KHK. Beide verstorbene Patienten haben gleichzeitig zum AKE mindestens einen Bypass bekommen. Laut einer Studie von Tribouilloy et al. ist eine gleichzeitige Bypassoperation ein unabhängiger Prädiktor für die (post)operative Mortalität. (Tribouilloy et al. 2009)

Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Ergebnisse keine medizinisch vertretbare Aussage zu möglichen prädiktiven Strain oder Strain Rate Werten im 2D Speckle Tracking oder Tissue Doppler Imaging möglich.

9.5. Vergleich der prä- und postoperativen Myokardfunktion

Im Vergleich der prä- und postoperativen globalen Myokardfunktion zeigte sich Erwartungsgemäß eine generelle Verbesserung sowohl der Strain als auch der Strain Rate. Vielleicht sollten die Patienten postoperativ jedoch länger nachverfolgt werden, da eventuell fast eine Angleichung der Werte möglich ist. In der vorliegenden Studie war zumindest eine solche Tendenz bei Strain global und Strain Rate Peak systolisch zu beobachten. Beide nahmen in der Gruppe der LGAS mehr zu als in der Gruppe der AS.

Die regionale Betrachtung der Myokardfunktion bringt keine einheitlichen Ergebnisse. Lediglich die überdurchschnittliche Verbesserung des Segmentes 1 liegt in beiden Gruppen und bei allen Werten außer SRA vor. Erklärt werden könnte dies, durch eine durch die Stenose bedingte Hypertrophie des Myokards vor allem direkt unterhalb der Stenose / des LVOT, also Segment 1 (Vergleiche Bild 17). Die Stenose wird mit der Operation behoben, doch die Hypertrophie bleibt zunächst und bewirkt so eine erhebliche scheinbare Verbesserung. Scheinbar, da die hypertrophe Muskulatur bei nun fehlendem erhöhtem Widerstand, die gleiche Arbeit / Deformierung leistet und gegenüber dem restlichen Myokard stark verbessert erscheint.

Auffällig war des Weiteren eine Abnahme der Strain Rate peak A nur bei den Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose.

Denkbar wäre eine geringere Vorhofkontraktion aufgrund verminderten Gegendrucks und Restvolumens des linken Ventrikels. Durch Behebung der Stenose benötigt der Ventrikel weniger Kraft um die gleiche Menge Blut auszustoßen oder kann mit der gleichen Kraft ein größeres Blutvolumen bewegen, was die gesteigerte EF erklären würde. Das Myokard ist also in der Lage sich zu regenerieren. Es verbleibt weniger Restvolumen im Ventrikel und der Vorhof muss weniger Arbeit (bedeutet geringere Strain und Strain Rate) leisten, um die Blutmenge in die Kammer zu befördern.

Eventuell ist ein gleicher Effekt auch bei den LGAS zu finden. Jedoch ist die Muskulatur bereits so insuffizient, dass zwar die EF ansteigt (das Myokard sich etwas regeneriert), aber der Effekt nicht ausreicht, um den Vorhof merklich zu entlasten.

Die weiteren sporadischen und limitierten signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen LGAS und AS lassen sich kaum zusammenführen bzw. auf eine Grundlage zurückführen, sodass sie wohl eher im Rahmen der kleinen Studienpopulation zu sehen sind.

10. Fehlerdiskussion

Die Bildqualität ist zum einen von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, zum anderen aber auch von den Schalleigenschaften (zum Beispiel Wasser- und Fettgehalt der Haut und Muskeln, Flexibilität des Brustkorbs / Rippenabstand, Emphysem der Lunge) des Patienten, welche selbst durch optimale Lagerung nicht beeinflusst werden können. Hier liegt ein Vorteil des TDI gegenüber dem Speckle Tracking: Die Messqualität ist weniger von der 2D-Bildqualität abhängig. (Dandel 2006)

Eine weitere Schwierigkeit ist die Darstellung des gesamten Ventrikels, inklusive apikaler Spitze und lateraler Wand, vor allem bei bereits dilatierten Ventrikeln.

Bei den Auswertungen war auf die richtige Platzierung der ROI-Grenze (2DS) bzw. der ROI (TDI) zu achten. Die Kenntnis von stattgehabten Myokardinfarkten und damit verbundener Narbenbildung ist dabei sehr hilfreich.

Vor allem beim Gewebedopplerverfahren war zusätzlich zur richtigen Platzierung der ROI auf die richtige Winkeleinstellung der zu messenden Herzwand zu achten. Denn nur Bewegungen parallel zum Ultraschallstrahl können richtig gemessen werden. (Sade et al. 2005) Mit zunehmender Abweichung dieser Parallelität werden Kontraktionsgeschwindigkeiten vermehrt unterschätzt. (Jantzen 2009) So kann dann eine minimale Ortsänderung der ROI große Auswirkungen auf die entstehenden Kurven haben. Dies wird durch die folgenden Bilder dokumentiert. In Bild 23 ist die basale septale ROI nur etwas weiter Richtung Apex positioniert als in Bild 24, doch die dazugehörige Strainkurve verändert sich erheblich.

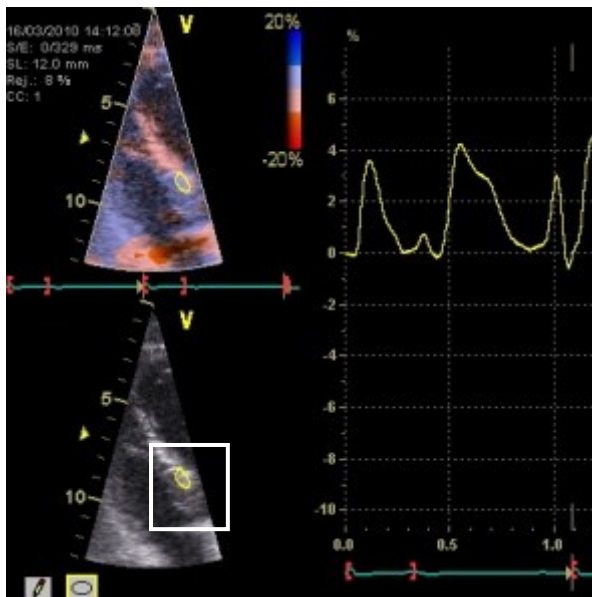


Bild 23: ROI-Platzierung mit dazugehöriger Strainkurve

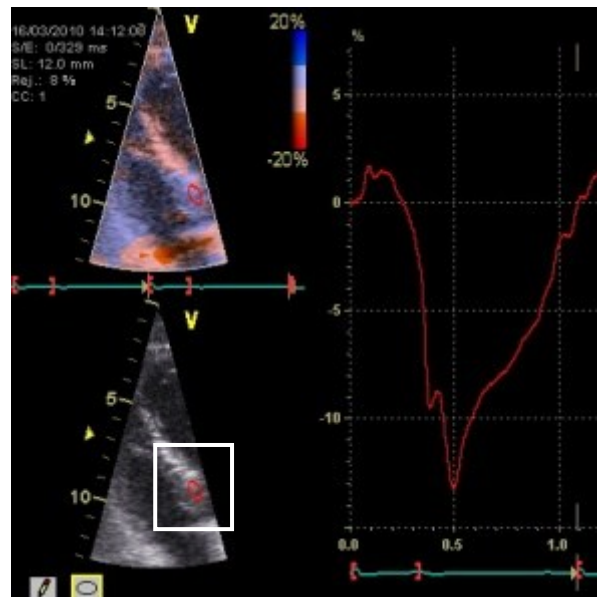


Bild 24: Die Position der ROI wurde ein wenig verändert, mit großer Auswirkung auf die entstehende Strainkurve

Neben der untersucherabhängigen Bildqualität und Auswertung gibt es eine Reihe weiterer technisch bedingter Probleme, welche in Folgendem kurz beschrieben werden sollen:

- Schatten durch Rippen und Lunge können neben einer Bildauslöschung auch zu einer Verschlechterung der lateralen Auflösung führen;
- Streustrahlung kann Artefakte hervorrufen;
- Beim 2D Speckle Tracking Verfahren hat eine verminderte Bildrate zur Folge, dass die Veränderung des Speckle Pattern größer und damit eine exakte Verfolgung schlechter möglich ist. Der gleiche Effekt wird durch die Stressechokardiographie ausgelöst. Eine höhere Herzfrequenz führt zu weniger Bildern pro Herzzyklus. Durch eine Erhöhung der Bildrate könnte dem entgegen gewirkt werden, jedoch hat diese eine verschlechterte laterale Auflösung zur Folge; (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 1)
- Durch einen schrägen Anschnitt des Ventrikels, des Apex oder der Atria werden unter anderem die Dimensionen falsch eingeschätzt, Strain bzw. Strain Rate falsch gemessen, sowie deren Richtung (longitudinal

oder circumferentiell) falsch bestimmt. Dieses Phänomen wird als „Foreshortening“ bezeichnet; (Stoylen 2009; Lfd. Nr. 8)

- Zwischen Speckle Tracking und TDE gibt es unterschiedliche Methoden zur Strainmessung – entlang einer Kurvenlinie wie beim Speckle Tracking oder wie beim TDE entlang mehrerer gerader Strecken (eben je Segment).

Ein Vorteil des 2DS im Vergleich zum TDI besteht in der Einbindung lediglich der sich aktiv kontrahierenden Myokardanteile und der Berechnung der Strainwerte direkt aus der Ortsänderung des Kernels, sodass der sogenannte tethering effect (siehe Seite 32) keine Rolle spielt. (Blessberger und Binder 2010)

Des Weiteren sind die erhältlichen Kurven gut reproduzierbar und weitestgehend intra- sowie inter-Beobachter unabhängig, da ein Großteil der Messung automatisiert abläuft. (Blessberger und Binder 2010, Ingul et al. 2005)

Außerdem wird 2D Speckle Tracking nicht durch die Translation des Herzens beeinflusst. (Ng et al. 2008)

Wie bereits auf Seite 47 beschrieben, kann mit Hilfe des TDI lediglich die longitudinale und zum Teil die radiale Funktion bestimmt werden. Mit 2DS sind es alle drei vorhandenen Ebenen – longitudinal, radial und circumferentiell.

Ein Vorteil beider Techniken ist die geringere Abhängigkeit vom Füllungsdruck gegenüber anderen regionalen und globalen Messwerten für die LV-Funktion. (Oxborough et al. 2009)

Natürlich bleibt des Weiteren anzumerken, dass die gefundenen Veränderungen von Strain und Strain Rate vielleicht auch auf andere Ursachen als die Aortenklappenstenose zurückzuführen sind bzw. durch weitere Faktoren wie zum Beispiel eine unbemerkt durchgemachte leichte Myokarditis oder minimale Herzinfarkte (ohne klinische Symptomatik) beeinflusst wurden.

11. Schlussfolgerungen

TDI und 2D Speckle Tracking sind echokardiographische Auswertverfahren, mit Hilfe deren die regionale Myokardfunktion leicht erfasst und besser objektiviert werden kann.

Die Aufwendigkeit der Auswertung aller Herzwände und Segmente lässt aber in der klinischen Praxis eher nur einen teilweisen, punktuell platzierten Einsatz zu.

Es zeigt sich eine Tendenz, dass sich mit zunehmenden Symptomen bzw. zunehmender Symptomstärke die Strain und Strain Rate verschlechtern.

Zur Diagnostik sollten vor allem die longitudinale systolische Strain und systolische Strain Rate herangezogen werden, da sich hier am häufigsten ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen zeigte.

Grenzwerte und auch prädiktive Werte konnten mit Hilfe dieser Studie nicht definiert werden. Die regionale Funktionsanalyse zeigte zwar Signifikanzen, doch sind diese aufgrund ihrer Diffusität und des kleinen Studienkollektivs nicht verwertbar.

Postoperativ zeigte sich zwar eine generelle Verbesserung der Strain und Strain Rate, doch die präoperativ vorhandenen Wertunterschiede zwischen den Patientengruppen blieben erhalten. Eine überdurchschnittliche Verbesserung der LGAS Patienten war demnach nicht zu finden. Hingegen konnten Faktoren für ein schlechteres Outcome (Clavel et al. 2008, Tribouilloy et al. 2009) auch in dieser Studie bestätigt werden. Beide verstorbenen LGAS Patienten zeigten unter Dobutamingabe einen EF-Anstieg unter 35 % und beide erhielten gleichzeitig zum AKE mindestens einen Bypass.

In Zusammenschau der gesamten Studie zeigte sich, dass TDI und 2DS häufig vergleichbare Werte liefern. Beide Verfahren sind zwar weniger abhängig vom Füllungsdruck als die bisherigen Messwerte für die LV-Funktion (Oxborough et al. 2009), doch vor allem das 2DS ist in bedeutendem Maße unter anderem von der 2D-Bildqualität abhängig und die TDI Werte sind zum Beispiel sehr winkelabhängig. So können ebenso stark differierende Messwerte entstehen. Demnach sind auch diese

neueren Techniken sehr von der Erfahrung und dem Können des Untersuchers abhängig.

Insgesamt könnte jedoch sowohl 2DS als auch TDI eine gute Ergänzung zu den bisherigen echokardiographischen Parametern zur Beurteilung einer Aortenstenose sein.

12. Literaturverzeichnis

- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*, 10 (1):1-25.
- Blessberger H, Binder T. 2010. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*, 96 (9):716-722.
- Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. 1998. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol*, 81 (3):358-362.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Heart ACC. 2006. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*, 114 (5):E84-E231.
- Brogan WC, 3rd, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. 1993. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *Journal of the American College of Cardiology*, 21 (7):1657-1660.
- Carabello BA. 2002. Aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*, 346 (9):677-682.
- Christen Thomas LR, Trindade Pedro Trigo 19.12.2010. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2006/2006-26/2006-26-425.PDF.
- Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J, Pibarot P. 2008. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*, 118 (14 Suppl):S234-242.
- Dandel M 29.07.2010. Stellenwert der linksventrikulären Wandbewegungsanalyse mittels gepulster Gewebedopplerechokardiographie für die Überwachung der Abstoßungsreaktionen und Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000002199/04_4geweb.pdf?hosts=.
- Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mugge A, Schafer HJ, Flachskampf FA. 2006. [Aortic stenosis]. *Clin Res Cardiol*, 95 (11):620-641.

- Freeman RV, Otto CM. 2005. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 111 (24):3316-3326.
- Grayburn PA, Eichhorn EJ. 2002. Dobutamine, challenge for low-gradient aortic stenosis. *Circulation*, 106 (7):763-765.
- Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. 2007. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*, 115 (22):2856-2864.
- Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn W-P, Schaper J. 2003. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*, 107 (7):984-991.
- Ingul CB, Torp H, Aase SA, Berg S, Stoylen A, Slordahl SA. 2005. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 18 (5):411-418.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*, 24 (13):1231-1243.
- Jantzen S 19.12.2010. Gewebedopplersonographie des fetalen Herzens - Untersuchungen zur myokardialen Kontraktionsgeschwindigkeit in verschiedenen Bereichen des rechten und linken Ventrikels gesunder Feten im zweiten Trimenon http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-5294/diss_jantzen.pdf.
- Mereles D 04.01.2011. Echobasics <http://www.echobasics.de/klappen.html>.
- Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramasa M. 1995. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 25 (3):717-724.
- Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. 2003. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*, 108 (3):319-324.
- Ng ACT, Tran DT, Newman M, Allman C, Vidaic J, Kadappu KK, Boyd A, Thomas L, Leung DY. 2008. Comparison of myocardial tissue velocities measured by two-dimensional speckle tracking and tissue Doppler imaging. *The American journal of cardiology*, 102 (6):784-789.

- Nikitin NP, Witte KKA. 2004. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*, 101 (4):170-184.
- Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. 2002. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*, 106 (7):809-813.
- Otto CM. 2000. Timing of aortic valve surgery. *Heart (British Cardiac Society)*, 84 (2):211-218.
- Oxborough D, Batterham AM, Shave R, Artis N, Birch KM, Whyte G, Ainslie PN, George KP. 2009. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 10 (5):677-682.
- Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. 2002. Strain and strain rate echocardiography. *Current opinion in cardiology*, 17 (5):443-454.
- Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P, Tribouilloy C. 2006. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*, 113 (14):1738-1744.
- Rahimtoola SH. 2006. Valvular heart disease/cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (11 Suppl):D37-40.
- Regitz-Zagrosek V, Seeland U. 2011. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 161 (5-6):109-116.
- Sade LE, Gorcsan J, 3rd, Severyn DA, Edelman K, Katz WE. 2005. Usefulness of angle corrected tissue Doppler to assess segmental left ventricular function during dobutamine stress echocardiography in patients with and without coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 96 (1):141-147.
- Schmack B 19.12.2010. Zusammenhang von Struktur und Funktion im Myokard bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und erhaltener systolischer Herzfunktion unter besonderer Berücksichtigung der B-Typ natriuretischen Peptide <http://d-nb.info/1009970739/34>.
- Stoylen A Lfd. Nr. 1; 05.03.2011. Basic Ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/#Speckletrack>.
- Stoylen A Lfd. Nr. 2; 05.03.2011. Strain Rate Imaging <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html#Strain>.
- Stoylen A Lfd. Nr. 3; 01.04.2010. Strain Rate Imaging http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html#Myocardial_strain
- Stoylen A Lfd. Nr. 4; 05.03.2011. Basic Ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/#pw_and_cw

- Stoylen A Lfd. Nr. 5; 11.03.2011. Basic Ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/#Nykqvist>
- Stoylen A Lfd. Nr. 6; 17.02.2011. Strain Rate Imaging <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#Motiondef>.
- Stoylen A Lfd. Nr. 7; 01.04.2011. Strain Rate Imaging <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/index.html#Tethering>
- Stoylen A Lfd. Nr. 8; 06.03.2011. Basic Ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html#foreshortening>.
- Thelen Manfred ER, Kreitner Karl-Friedrich, Barkhausen Jörg (Hrsg.). 2007. Bildgebende Kardiagnostik mit CT, MRT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Stuttgart: Thieme.
- Tribouilloy C, Levy F. 2008. Assessment and management of low-gradient, low ejection fraction aortic stenosis. *Heart*, 94 (12):1526-1527.
- Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quere JP, Monin JL. 2009. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 53 (20):1865-1873.
- Vahanian A, Otto CM. 2010. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*, 31 (4):416-423.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Valvular TFM. 2007. Guidelines on the management of valvular heart disease - The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 28 (2):230-268.
- Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, Bijnens B, Sutherland GR. 2001. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic research in cardiology*, 96 (6):595-605.
- Werdan Karl TH-J, Zerkowski Hans-Reinhard. 2003. Das Herzbuch - praktische Herz-Kreislaufmedizin. 1 Aufl. München, Jena: Urban&Fischer.
- Wilkenshoff Ursula KI. 2002. Handbuch der Echokardiographie. Stuttgart: Thieme.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. B. Goebel,
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 27.09.2012

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

14. Danksagung

Ich danke Herrn OA PD Dr. med. T. Pörner für die Vergabe des interessanten Themas und die stetige Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gilt weiterhin Dr. med. Björn Goebel für seinen Anteil am Gelingen der Arbeit. Er wusste mich zur richtigen Zeit mit den richtigen Worten zu motivieren. Seine meist eher abstrakten stichwortartigen Aufzeichnungen zu seinen wirklich sehr guten Erklärungen werden mir in Erinnerung bleiben.

Danke an das gesamte Pfllegeteam der Herzchirurgie für die gute Zusammenarbeit beim Patienteneinschluss.

Danke auch an das Schwesternteam Martina und Doloris aus dem Echolabor für die stets gute und faire Zusammenarbeit bei den meist zusätzlich zum „Tagesgeschäft“ anfallenden Echos, Stressechos sowie Nachuntersuchungen.

Ganz lieb danken möchte ich meinen Eltern für ihre Unterstützung nicht nur während dieser Dissertation. Sie haben mir überhaupt erst meinen Traum eines Medizinstudiums ermöglicht und hatten immer ein offenes Ohr für meine Probleme.

Ein großer Dank geht an meinen Lebensgefährten für seine Geduld und sein Verständnis.

Zum Schluss, auch wenn es keiner von ihnen lesen wird, aber danken möchte ich allen Patienten und Probanden, die der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben. Dabei geht ein besonderer Dank noch mal an die Patienten, welche den Weg ins Klinikum auch ein zweites Mal zu der Nachuntersuchung gefunden haben.